

LE MYXŒDÈME INFANTILE

à la lumière
des conceptions étiologiques nouvelles
(A propos de 80 observations)

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 11 avril 1962

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Xavier BERTHIER

Interne des Hôpitaux de Nancy

né le 29 août 1930, à Saint-Julien-les-Villas (Aube)

Examineurs de la Thèse	}	MM. N. NEIMANN, Professeur	Président
		P. KISSEL, Professeur	
		J. MARTIN, Professeur Agrégé ..	Juges
		M. PIERSON, Professeur Agrégé .	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547403_0016

LE MYXŒDÈME INFANTILE

à la lumière
des conceptions étiologiques nouvelles
(A propos de 80 observations)

LE MYXEDÈME INFANTILE

à la naissance

des conclusions thérapeutiques tirées

(à partir de 30 observations)

— de —

LE MYXŒDÈME INFANTILE

à la lumière
des conceptions étiologiques nouvelles
(A propos de 80 observations)

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 11 avril 1962

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Xavier BERTHIER

Interne des Hôpitaux de Nancy

né le 29 août 1930, à Saint-Julien-les-Villas (Aube)

Examineurs de la Thèse	{	MM. N. NEIMANN, Professeur	Président.
		P. KISSEL, Professeur	Juges.
		J. MARTIN, Professeur Agrégé ..	
		M. PIERSON, Professeur Agrégé .	

INSTITUT DE RECHERCHES

SCIENTIFIQUES

1938

1938

LE MYSTÈRE DE L'ÉPIQUE

PAR M. L. J. VAN DER WOUDE

PROFESSEUR DE LITTÉRATURE GREEQUE À L'UNIVERSITÉ DE LEIDE

(Traduction de M. L. J. VAN DER WOUDE)

1938

INSTITUT DE RECHERCHES SCIENTIFIQUES

SCIENTIFIQUES

SCIENTIFIQUES

1938

INSTITUT DE RECHERCHES SCIENTIFIQUES

SCIENTIFIQUES

INSTITUT DE RECHERCHES SCIENTIFIQUES

1938

INSTITUT DE RECHERCHES SCIENTIFIQUES

SCIENTIFIQUES

INSTITUT DE RECHERCHES SCIENTIFIQUES

SCIENTIFIQUES

Université de Nancy

Faculté de Médecine

Doyen : M. A. BEAU

Assesseur : M. J. ROUSSEL

Doyens Honoraires

MM. LUCIEN, MERKLEN, Jacques PARISOT et P. SIMONIN

Professeurs Honoraires

MM. JACQUES, JEANDELIZE, FRUHHINSHOLZ, SANTENOISE, CHAILLET-BERT,
HAMANT, BINET, ABEL, MUTEL, FRANCK, MELNOTTE, VERMELIN

Professeurs

Anatomie	M. BEAU
Anatomie pathologique	M. FLORENTIN
Chimie biologique	M. WOLFF
Bactériologie et Parasitologie	M. HELLUY
Clinique chirurgicale A	M. CHALNOT
Clinique chirurgicale B	M. BODART
Clinique dermato-syphiligraphique	M. BEUREY
Clinique gynécologique	M. BERTRAND
Clinique médicale A	M. MICHON P.
Clinique médicale B	M. KISSEL
Clinique médicale infantile	M. NEIMANN
Clinique obstétricale	M. HARTEMANN J.
Clinique ophtalmologique	M. THOMAS
Clinique oto-rhino-laryngologique	M. GRIMAUD
Clinique rhumatologique	M. LOUYOT
Clinique stomatologique	M. GOSSEREZ
Clinique de la tuberculose	M. LAMY
Clinique des voies urinaires	M. GUILLEMIN
Electro-radiologie clinique	M. ROUSSEL
Embryologie	M. DOLLANDER
Histologie	M. LEGAIT
Hydrologie thérapeutique et climatologique	M. MERKLEN
Hygiène et médecine sociale	M. SENAULT
Médecine légale	M. HEULLY
Médecine du travail et réadaptation professionnelle et sociale	M. PIERQUIN
Pathologie chirurgicale	M. LOCHARD
Pathologie médicale	M. HERBEUVAL
Physiologie	M. ARNOULD P.
Physio-pathologie respiratoire	M. SADOUL
Physique	M. BURG
Stomatologie	M. HOUPERT
Thérapeutique	M. ...

Professeur à titre personnel

Physiologie	M. GRANDPIERRE
-------------------	----------------

Professeur sans chaire

Anatomie pathologique	M. RAUBER
-----------------------------	-----------

Maitres de conférences agrégés

Anatomie	M. CAYOTTE
Bactériologie	M. DE LAVERGNE
Carcinologie	M. CHARDOT
Chimie	M. PAYSANT
Histologie	M. GRIGNON
Hygiène	M. DEBRY
Médecine	M. HARTEMANN P.
Pathologie expérimentale	M. LACOSTE
Pharmacologie	M. LAMARCHE
Physique	M. MARTIN
Physiologie	M. BOULANGE

Agrégés en exercice

Chirurgie	M. BENICHOUX
Chirurgie	M. SOMMELET
Chirurgie	M. MICHON J.
Chirurgie	M. PREVOT
Chirurgie	M. GROSDIDIER
Chirurgie	M. VICHARD
Médecine	M. FAIVRE
Médecine	M. DUREUX
Médecine	M. SCHMITT J.
Médecine	M. LARCAN
Médecine légale et Médecine du Travail	M. PERNOT
Neurologie et psychiatrie	M. ARNOULD G.
Neurologie et psychiatrie	M. TRIDON
Neuro-chirurgie	M. LEPOIRE
Obstétrique	M. RIBON
Ophtalmologie	M. ALGAN
Oto-rhino-laryngologie	M. WAYOFF
Pédiatrie et Puériculture	M. PIERSON
Pédiatrie et Puériculture	M. MANCIAUX

Chargés de cours

Anatomie	M. PREVOT
Cardiologie	M. FAIVRE
Chirurgie et orthopédie infantiles	M. BEAU
Gériatrie	M. HERBEUVAL
Hématologie et transfusion sanguine	M. STREIFF
Maladies infectieuses	M. GERBAUT
Maladies mentales	M. HACQUARD
Médecine expérimentale	M. SADOUL

Ophtalmologie	M. CORDIER
Pathologie obstétricale	M. HARTEMANN J.
Physiologie obstétricale	M. RICHON
Psychiatrie infantile	M. TRIDON
Psychologie	M. LAXENAIRE
Séméiologie et propédeutique chirurgicales	M. ANDRE

Agrévés libres

Chirurgie	M. ARNULF
Chirurgie	M. ANDRE
Obstétrique	M. RICHON
Ophtalmologie	M. CORDIER

Secrétaire : M. SEUROT

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver, ni les imputer.

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur N. NEIMANN,
Professeur de Clinique Médicale Infantile.

Il nous a confié, pour notre thèse, un sujet qui lui est cher. Pour aborder ce thème de pédiatrie, à la fois classique et à l'ordre du jour, son érudition, son expérience et sa prudence nous furent précieuses.

Nous lui exprimons notre reconnaissance pour son aide et sa bienveillance inlassables. Nous garderons toujours le souvenir de la sûreté de son jugement et l'exemple de son humanité et de son dévouement au service des enfants malades. Qu'il trouve ici le témoignage de notre gratitude pour la confiance qu'il nous a témoignée en nous accueillant dans son service et en nous comptant au nombre de ses élèves.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur KISSEL,
Professeur de Clinique Médicale,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Au cours de nos années d'externat et d'internat, il nous a fait profiter de sa vaste expérience médicale ; nous n'oublierons pas la finesse de son sens clinique, la clarté de son enseignement et l'affabilité de son accueil.

Qu'il soit assuré de notre profonde et respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé J. MARTIN
Maître de Conférences Agrégé de Physique.

Il a bien voulu nous éclairer sur la signification statistique de nos résultats et nous conseiller dans l'interprétation des données biologiques de ce travail.

Nous le prions de recevoir nos remerciements.

Monsieur le Professeur Agrégé M. PIERSON,
Professeur Agrégé de Pédiatrie et de Puériculture.

Il nous a guidé tout au long de ce travail et nous a aidé avec cordialité à surmonter une à une les difficultés rencontrées. Son exigence et sa précision scientifiques, son souci de clarté, nous ont servi d'exemples.

Nous l'assurons de notre attachement et de notre sincère reconnaissance.

Nous remercions tous ceux qui ont contribué à l'élaboration de ce travail,

Monsieur le Professeur KELLERSHOHN

Monsieur le Professeur BURG

qui nous ont permis d'utiliser les résultats biologiques recueillis depuis cinq ans au Laboratoire de Physique de la Faculté de Médecine de Nancy.

La CARNEGIE INSTITUTION OF WASHINGTON

qui nous a autorisé à reproduire les schémas de WELLER,

Monsieur le Professeur LELONG

Monsieur le Professeur KISSEL

Monsieur le Professeur GOSSEREZ

Monsieur le Professeur Agrégé P. HARTEMANN

Monsieur le Professeur Agrégé WAYOFF

Monsieur le Docteur GERARD-LEFEBVRE

qui nous ont confié certaines observations,

Monsieur le Professeur RAUBER

Monsieur le Docteur B. PIERSON

auxquels nous devons l'interprétation de nos coupes anatomo-pathologiques.

Nous remercions également Monsieur Y. LESTREIT qui a dessiné avec talent les figures et veillé à la mise en page de cet ouvrage.

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE, le Docteur Edmond BERTHIER,
Licencié en Droit,
Ancien Avocat à la Cour d'Appel,
Chirurgien-adjoint de l'Hôtel-Dieu de Troyes,

À LA MEMOIRE DE MON PERE, A MA MERE,
en témoignage d'affectueuse gratitude,

A MES BEAUX-PARENTS, avec ma reconnaissance,

A MA FEMME, Hélène, pour sa tendre patience,

A MES ENFANTS, Emmanuel, Bruno, Bénédicte et Marie-Dominique.

S E R M E N T

Sur ma conscience, en présence de mes Maîtres et de mes condisciples, je jure d'exercer la Médecine suivant les lois de la morale et de l'honneur, et de pratiquer scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades, mes confrères et la société.

INTRODUCTION

« Gens grossiers, sans esprit, à qui l'on n'apprend rien »

La Fontaine, Fables, VIII, 21.

En 1850, CURLING (102) rapportait deux observations d'absence de thyroïde chez des enfants atteints de « crétinisme sporadique », un quart de siècle avant que GULL (167) en 1874 et ORD (308) en 1878 ne décrivent les premières observations de myxœdème de l'adulte ; c'était à la fois découvrir le myxœdème infantile et lui reconnaître une étiologie : à l'absence de fonction correspondait l'absence d'organe.

Mais dès 1871, FAGGE (133) remarquait que le « crétinisme » s'observait aussi bien quand manquait la glande thyroïde que lorsqu'elle était augmentée de volume. Deux auteurs suisses, REVERDIN (328) en 1882 et KOCHER (222) en 1883, auxquels sont dues les premières thyroidectomies, apportèrent une explication : la « cachexie strumiprive » qu'ils notaient après leurs interventions était à rapprocher du « crétinisme goitreux » dont ils avaient de nombreux exemples dans leur région : le déficit thyroïdien consécutif dans le premier cas à l'ablation de la thyroïde était dans le second le résultat de son altération profonde.

Puis avec BOURNEVILLE (56-57-58) et BEACH (24), l'athyroïdie fut reconnue comme la cause unique de l'« idiotie myxœdémateuse » isolée du « crétinisme goitreux » ; l'absence de la glande expliquait la précocité et la sévérité du myxœdème congénital, les cas de myxœdème tardif étaient rattachés à une aplasie thyroïdienne secondaire.

Les premières classifications étiologiques (PARKER, 312 — BOURNEVILLE, 56 — LANZ, 232) tenaient compte de cette hypothèse pathogénique. C'est ainsi qu'en 1904 PINELES (318) distinguait trois variétés d'hypothyroïdie infantile :

- le crétinisme goitreux (endémique ou sporadique),
- le myxœdème congénital par athyréose,
- le myxœdème acquis par lésions inflammatoires de la glande.

Mais les études anatomo-pathologiques minutieuses des auteurs allemands et suisses de la fin du XIX^e et des trente-cinq premières années du XX^e siècle prouvèrent bientôt de façon inattaquable que le myxœdème congénital était dû, en réalité, dans la grande majorité des cas, à une « dystopie thyroïdienne » (VON CHAMISSE, 79 — DE QUERVAIN, 322 — WEGELIN, 394 — WIELAND, 399-400), c'est-à-dire à un arrêt de la formation ou de la migration de la glande. Il est curieux de constater que ces études furent pratiquement ignorées pendant un demi-siècle, tant en France que dans les pays anglo-saxons.

Les travaux de SAINTON (341), puis de PICKERING (316) et de JUSTIN-BESANÇON (205-206) qui permirent de rattacher certains cas d'hypothyroïdie à une carence en stimuline hypophysaire, et récemment ceux de HAMILTON (168), STANBURY et QUERIDO (359), HUTCHISON et MAC GIRR (184), BERNHEIM et BERGER (33-35) et JOSEPH, CANLORBE et JOB (199) qui isolèrent puis précisèrent les caractéristiques des hypothyroïdies liées aux troubles de l'hormonogénèse, n'ont que peu modifié la conception ancienne ; aussi les traités modernes donnent-ils encore la classification suivante :

- 1 — hypothyroïdies par carence iodée ou crétinisme endémique ; cette première catégorie n'entre pas dans le cadre de notre travail ;
- 2 — hypothyroïdies par troubles de l'hormonogénèse où sont rangés la plupart des cas décrits naguère dans la catégorie du crétinisme sporadique et familial ;
- 3 — hypothyroïdies par carence de stimuline hypophysaire ;

Nous ne discuterons pas les bases étiologiques sur lesquelles sont établies ces deuxième et troisième catégories ;

- 4 — myxœdèmes congénitaux par athyréose. Cette rubrique grouperait la majorité des cas d'hypothyroïdie infantile. La symptomatologie serait précoce et grave et le pronostic mental sévère ;
- 5 — myxœdèmes acquis ou tardifs qui, débutant après 2 ans, comporteraient un tableau clinique plus fruste. Le pronostic serait meilleur, particulièrement sur le plan mental.

C'est le mérite de MM. NEIMANN, PIERSON et MARTIN (298) d'avoir démontré dans leur Rapport au XVIII^e Congrès des Pédiatres de langue française que ces deux dernières variétés n'en constituent en réalité qu'une et qu'il faut repenser le problème de l'étiologie du myxœdème infantile en introduisant une conception uniciste fondée sur la notion d'un trouble du développement et de la migration des ébauches thyroïdiennes.

Le but de notre travail est, après avoir résumé leur argumentation, de montrer, en nous basant sur l'étude de quatre-vingts observations, comment cette conception étiologique éclaire d'un jour nouveau les données cliniques, biologiques, thérapeutiques et pronostiques classiques du myxœdème infantile.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTIOLOGIE DU MYXŒDÈME INFANTILE

Afin de situer la place de la dysgénésie thyroïdienne dans l'étiologie du myxœdème infantile, nous rappellerons d'abord l'embryologie du tractus thyroïdien en utilisant notamment la documentation de la Carnegie Institution of Washington. Nous ferons ensuite le point des constatations anatomo-pathologiques très complètes des Ecoles allemandes et suisses qui ont défini les anomalies de formation et de migration des ébauches thyroïdiennes. Nous montrerons que ces études se sont trouvées confirmées à partir de 1948 par les épreuves d'exploration au radio-iodé.

Nous n'exposerons que les conclusions de tous ces travaux anciens et récents dont l'analyse détaillée a été faite en 1961 par NEIMANN et coll. dans leur Rapport (298). Elles nous permettront dans un dernier chapitre de synthèse d'envisager une nouvelle classification étiologique du myxœdème infantile où la dysgénésie thyroïdienne a le premier rang.

I — EMBRYOLOGIE DU TRACTUS THYROÏDIEN

La thyroïde se développe aux dépens d'une ébauche médiane dont le rôle d'induction est fondamental et de deux ébauches latérales qui participent dans une moindre mesure à la constitution de la glande définitive.

A — ÉBAUCHE MÉDIANE

L'ébauche médiane naît à partir de l'épithélium pharyngien (fig. 1). Au stade de 17 jours (2 mm), on note au niveau du plancher du pharynx de l'embryon

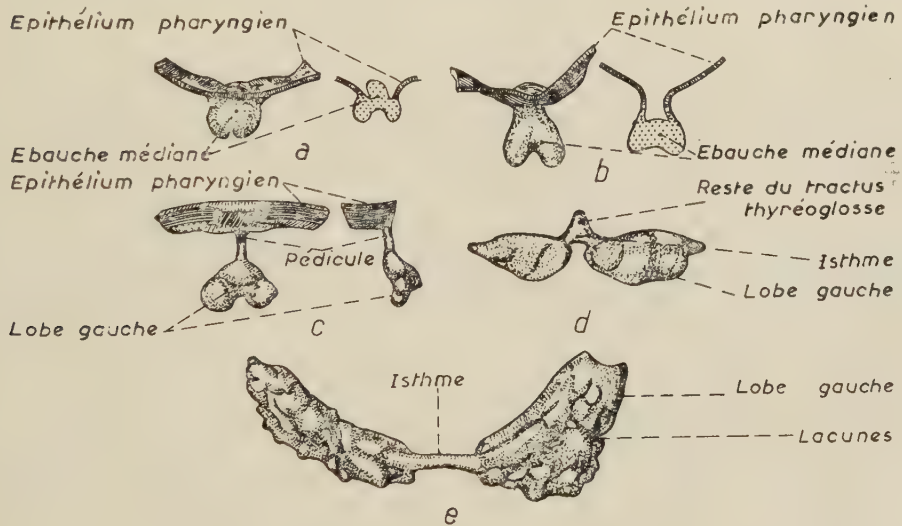


Figure 1.—Récapitulation des différents stades de migration de l'ébauche médiane. (a) Embryon de 4,5 mm. (b) Embryon de 6,5 mm. (c) Embryon de 8,5 mm. (d) Embryon de 11 mm. (e) Embryon de 13,5 mm.
d'après WELLER. (395)

humain un amas de cellules indifférenciées qui s'invagine (19 jours — 3 mm) et forme, au stade de 24 jours (4 mm), un bourgeon creux relié au plancher pharyngien par un pédicule également creux (395).

Au stade de 25 jours (6 mm), l'ébauche prend la forme d'un Y renversé avec un pédicule creux auquel sont attachées deux vésicules dont les cavités centrales communiquent (fig. 2). Elle est placée à la jonction des trois tubercules de la

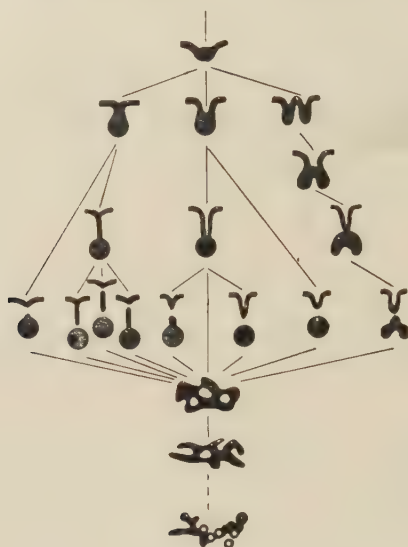


Figure 2. — Les diverses modalités d'évolution de l'ébauche médiane primitive. d'après SGALITZER (349)

langue. Ses cellules se différencient ; elles deviennent cubiques avec un noyau sombre centré par un cytoplasme dense. Au stade de 30 jours (7 mm), la lumière du pédicule et celle des deux vésicules qui s'écartent l'une de l'autre ont disparu. A 5 semaines (11 mm), on reconnaît la forme de la thyroïde définitive avec ses deux lobes réunis par un isthme. Le pédicule se fragmente. L'organisation des cellules en follicules radiaux se précise.

Au stade de 7 semaines (14 mm), l'ébauche est hémisphérique et son isthme concave embrasse en arrière le pharynx. Les noyaux s'excentrent donnant aux cellules un aspect sécrétoire. A 8 semaines (16 mm), la hauteur de l'ébauche est de 550 microns, sa largeur de 1,2 mm.

B — ÉBAUCHES LATÉRALES

Les ébauches latérales apparaissent plus tardivement et NORRIS (304) distingue six stades :

1) **Stade pré-primordial** (avant 9 mm). — Un amas de cellules indifférenciées soulève, au stade de 20 somites (4 mm), la paroi latérale du pharynx et donne naissance à la 4^e poche branchiale. Au stade de 6 mm, on reconnaît une poche sphérique rattachée au pharynx par le canal pharyngo-branchial IV.

2) **Stade primordial précoce** (9 à 15 mm). — Les surfaces antérieure et postérieure de la portion ventro-médiane de chaque poche forment l'ébauche thyroïdienne latérale reliée au pharynx par le canal thyro-pharyngien tandis que la portion externe contribue à former la parathyroïde supérieure.

3) **Stade de complexe branchial IV.** — La poche branchiale IV s'isole par obturation puis rupture du canal thyro-pharyngien (16 mm). Elle va ensuite se mettre en contact avec les lobes latéraux de l'ébauche thyroïdienne médiane par une série de mouvements complexes. Il se produit une descente relative des ébauches médianes et latérales en raison de l'accroissement de la région branchiale. L'ébauche latérale est finalement située en arrière et en dedans du lobe latéral de l'ébauche médiane qui se développe rapidement (fig. 3).

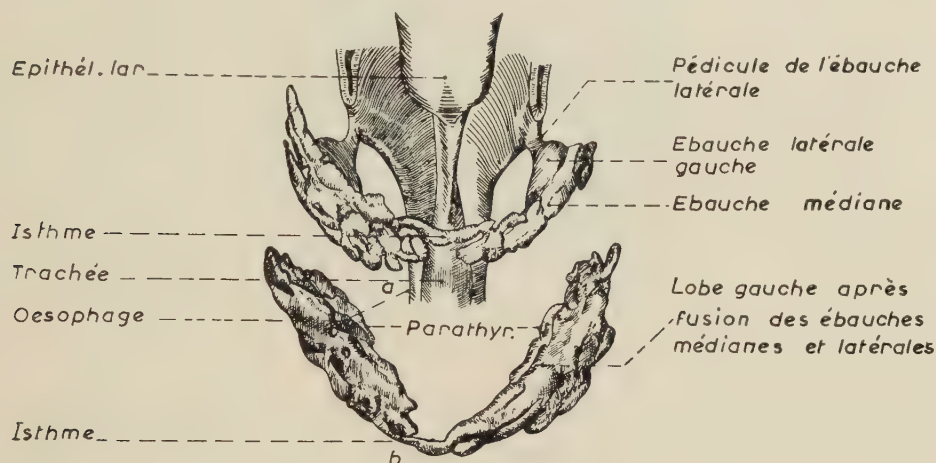


Figure 3. — Fusion de l'ébauche médiane et des ébauches latérales thyroïdiennes. (a) Fœtus de 16 mm (b) Fœtus de 23 mm.

d'après WELLER (395)

4) **Stade de fusion.** — Les deux formations entrent en contact au stade de 16 mm. Elles fusionnent par pénétration réciproque.

5) **Stade d'isolement de l'ébauche latérale.** — Au stade de 20 mm, la portion thyroïdienne se sépare nettement de l'ébauche latérale.

6) **Stade d'incorporation.** — Au stade de 20-23 mm, les ébauches ont acquis leur forme extérieure définitive. Par contre, leur structure histologique se modifie. Les formations latérales prennent le même aspect de cordons et de réseaux que l'ébauche médiane. Au stade de 48 mm, le tissu thyroïdien est homogène. A la fin de la 10^e semaine (58 mm), les cordons deviennent moniliformes et chaque grain se creuse d'une lumière. Les vésicules ainsi constituées ne contiennent pas encore de colloïde qui n'apparaîtra qu'à la 12^e semaine (78 mm).

A la fin de la période embryonnaire, la morphologie générale de la glande s'est précisée : deux lobes latéraux reliés par un isthme embrassent en arrière la trachée. Pour WELLER (395), les ébauches latérales entrent pour un tiers et pour NORRIS (304) pour un sixième dans la formation de chaque lobe.

Au cours de la période fœtale, la thyroïde augmentera de volume et sa spécificité histologique se précisera.

C — TRACTUS THYRÉOGLOSSE

Normalement le tractus thyroïdial est une simple étape, transitoire, dans l'embryogénèse de la glande thyroïde définitive. Son étude revêt ici une importance primordiale car ses anomalies de formation et de résorption permettent d'éclaircir le problème qui nous intéresse.

HIS (179), le premier, nota les rapports de l'ébauche thyroïdienne avec le « tractus thyroïdial » qui prend naissance à la base de la langue au niveau du foramen cæcum et marque la voie de migration de cette ébauche.

Jusqu'au stade de 7 mm (30 jours), le pédicule de l'ébauche médiane est creux. Sa lumière s'oblitére, puis le cordon plein ainsi formé se fragmente pen-

quant que l'ébauche poursuit sa descente. On peut distinguer dans ce tractus son origine, le foramen cœcum, et trois segments (fig. 4 et 5).

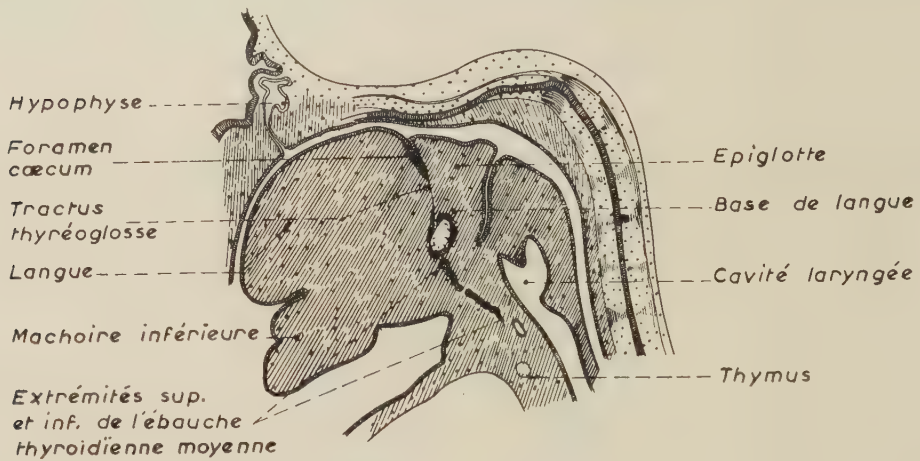


Figure 4. — Schéma d'une coupe frontale d'un embryon de 16 mm. — Grossissement x 40. Le Tractus thyroglosse. — d'après HIS (179)

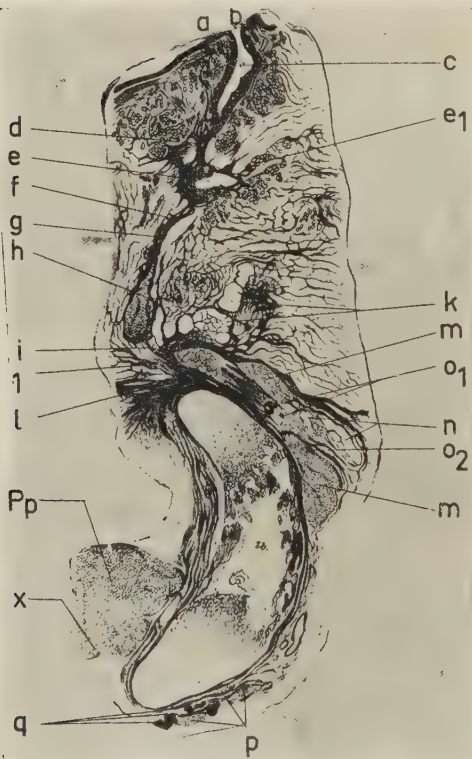


Fig. 5. — Section médiane passant par la base de la langue chez un nouveau-né normal. On y voit la disposition des restes du tractus thyroglosse (d'après un dessin d'ERDHEIM, 127). Grossissement 12. — a = épithélium de la muqueuse buccale. b = foramen cœcum. — c = conduit linguel. d = tractus fibreux. e = kyste. e₁ = glande muqueuse. f = prolongement du tractus fibreux. g = canal thyroglosse. h = follicule thyroïdien. i = tractus fibreux. k = kyste muqueux. l = formation thyroïdienne. l₁ = vésicule thyroïdienne. m = tissu thyroïdien. n = kyste épithélial. o₁ = globes épithéliaux. o₂ = globes épithéliaux. p = tissu thyroïdien. Pp = processus pyramidal. q = ligament hyothyroïdien. x = thyroïde.

Cliché S. Karger.

1) Le **foramen cæcum** est situé au niveau de l'éminence du tuberculum impar, au sommet du V lingual.

2) Le **segment supérieur** avait déjà été décrit par MORGAGNI (287) qui y voyait un canal excréteur de la langue, puis par BOCHDALEK (49). Mais le canal de BOCHDALEK n'est qu'une expansion postérieure du conduit thyroéglasse proprement dit. Celui-ci, partant du foramen cæcum, se dirige en bas et légèrement en arrière jusqu'à l'os hyoïde. Perméable sur une courte portion de son trajet initial, il forme ensuite un cordon plein, continu ou fragmenté.

3) Le **segment moyen** présente des rapports étroits avec l'os hyoïde. Celui-ci ne se différencie qu'au stade de 12 à 14 mm, en arrière du tractus thyroéglasse. Il augmente de volume et sa face antérieure refoule en avant le tractus qui se fragmente. Puis, la progression hyoïdienne se poursuivant en avant et en bas, la partie inférieure du conduit semble remonter en arrière. C'est pourquoi certains fragments se trouvent finalement à la face postérieure (397), ou même à l'intérieur de l'os hyoïde (362).

4) Le **segment inférieur** représente la pyramide de Lalouette qui prolonge jusqu'à la face postérieure de l'os hyoïde l'isthme ou l'un des lobes thyroïdiens. Son extrémité supérieure peut s'isoler constituant un vestige embryonnaire à la partie inférieure du tractus.

D — VARIATIONS ET ANOMALIES MORPHOLOGIQUES DU TRACTUS THYROÏDIEN

Fréquentes, les variations et anomalies morphologiques du tractus thyroïdien sont expliquées par la complexité du développement de la thyroïde. Par excès, elles constituent des **formations thyroïdiennes accessoires** ; par défaut, elles constituent des **ectopies**. Dans l'un et l'autre cas, l'aspect histologique est spécial : le tissu glandulaire n'est pas nettement délimité mais dispersé au milieu d'un stroma fibreux. Autour des nodules glandulaires existent des cavités kystiques, des glandes muqueuses et des cellules épithéliales plus ou moins groupées. Certains de ces éléments indifférenciés sont susceptibles, dans des circonstances particulières, de donner naissance à du tissu thyroïdien fonctionnel.

Nous citerons à part les observations où l'anomalie ne porte que sur une partie de la thyroïde car dans ce cas il n'y a pas de signes d'hypothyroïdie. Il en est ainsi lorsque manquent l'isthme, le lobe pyramidal, un lobe latéral. L'hypoplasie de la glande principale est rare ; elle a été décrite par GRUEBER (166), RUESSOW (340), MARCHAND (273), ROHDE (332).

1) Formations thyroïdiennes accessoires

Il en existe trois variétés. Les **kystes** et **fistules** constituent les deux premières qui n'entrent pas dans le cadre de notre travail. Le troisième groupe de formations, de structure nettement glandulaire, est formé des **thyroïdes accessoires**.

Elles ont été trouvées par ZUCKERKANDL (411), KADYI (207), puis STRECKEISEN (362) dans 20 à 30 % des examens nécropsiques. La dimension de ces formations est variable allant de résidus microscopiques uniquement décelables sur les coupes en série jusqu'à des nodules pouvant dépasser le volume d'une noix. Elles siègent dans l'aire thyroïdienne de WOELFFLER limitée par le cou et la partie supérieure du thorax. Dans la majorité des cas, elles sont situées sur le trajet du tractus thyroéglasse « comme si, à l'exemple du Petit Poucet marquant sa route par des cailloux, l'ébauche thyroïdienne abandonnait le long de son trajet des résidus glandulaires » (298).

Avec WEGELIN (394), nous distinguerons trois groupes de thyroïdes accessoires :

a) Le **groupe supérieur** est situé dans une région allant de la base de la langue à la thyroïde principale. Sous le nom de **thyroïdes linguales**, ces formations ont fait, depuis VERNEUIL (388) en 1853, l'objet de nombreux travaux (207 -

411). STRECKEISEN (362) les a classées selon leurs rapports avec l'os hyoïde en suprahyoïdiennes, épihyoïdiennes, préhyoïdiennes et intrahyoïdiennes. Leur fréquence a été évaluée de façon différente par WENGLOWSKI et WEGELIN qui ont noté dans un tiers des cas la persistance de thyroïdes accessoires et de restes de tissu thyroïdien (fig. 5) et par MONTGOMERY, et SCHILLING, KARR et HURSCH qui estimaient la présence de résidus thyroïdiens linguaux comme rare (cités par NEIMANN - 298).

b) **Le groupe inférieur** est situé en dessous du cartilage thyroïde. Ces formations, les **thyroïdes accessoires endothoraciques**, sont plus rares que les précédentes.

c) **Les thyroïdes aberrantes** siègent en dehors du trajet du tractus thyro-glosse. Elles sont principalement situées dans les régions latéro-cervicales, au contact des parathyroïdes. Elles dérivent, dans ce cas, des ébauches latérales et ont une structure à la fois glandulaire et kystique. En règle, à la présence d'une thyroïde aberrante latérale correspond l'absence de la thyroïde principale. Exceptionnellement on a décrit des thyroïdes accessoires intra-ovarienne, intra-pulmonaire, intra-trachéale qu'il faut distinguer des métastases d'un épithélioma thyroïdien.

2) Ectopies thyroïdiennes

Les ectopies, trois fois plus fréquentes que les thyroïdes accessoires pour ROSENTHAL (336), constituent le groupe le plus intéressant. Elles sont accompagnées ou non de signes d'hypothyroïdie. Elles restent le plus souvent à la base de la langue. VERNEUIL (388) en 1853 chez l'adulte et HICKMANN (178) en 1869 chez l'enfant en ont fait les premières descriptions. MONTGOMERY (286) en 1936 en a rassemblé 231 cas et ROSENTHAL (336) en 1949 plus de 300. Ces thyroïdes linguales vont du volume d'un grain de mil à peu près invisible à l'œil nu jusqu'à dépasser celui d'une noix et, dans ce cas, elles peuvent entraîner des accidents locaux de compression. Elles contiennent du tissu thyroïdien différencié auquel peuvent s'associer des éléments épithéliaux indifférenciés ou des formations kystiques. Elles sont noyées dans les muscles de la base de la langue, au contact du foramen cæcum.

En cas de dégénérescence colloïde ou d'hyperplasie adénomateuse, on parle de **goîtres linguaux**.

Plus rarement, l'ébauche thyroïdienne, après avoir commencé sa descente, est bloquée le long du trajet de migration normale. L'ectopie est soit sus-hyoïdienne, soit juxta-hyoïdienne, soit même au contact du cartilage thyroïde.

3) Résidus thyroïdiens latéraux

Après de longues discussions, on admet maintenant leur origine branchiale. Ils représentent plus précisément les reliquats des ébauches latérales issues de la 4^e poche branchiale (50 - 304 - 395). Dans la vingtaine de cas connus, tous myxoédémateux, il n'y avait pas de corps thyroïde à l'emplacement normal. Parfois il existait un vestige thyroïdien à la base de la langue. Ce fait s'explique par la notion actuellement reconnue que l'ébauche médiane joue un rôle inducteur essentiel. Si elle ne migre pas, les ébauches latérales s'atrophient plus ou moins complètement. Dans aucun cas, celles-ci ne peuvent suppléer l'absence ou l'insuffisance de l'ébauche médiane (298).

II — ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES DYSGÉNÉSIES THYROÏDIENNES

Ce sont les auteurs allemands et suisses qui, par des dissections minutieuses et l'étude systématique de coupes en série de la région du cou et de la base de la langue, ont, durant les trentes premières années de ce siècle, rassemblé les données anatomiques essentielles sur les dysgénésies thyroïdiennes. Leurs constatations peuvent être classées de la façon suivante :

1) Présence à la base de la langue de tissu embryonnaire sans tissu glandulaire

Il s'agit de l'anomalie la plus rare des trois. Elle s'accompagne d'un myxœdème précoce et sévère.

MARESCH (274) en 1898, dans la première observation rapportée, a noté, au niveau du cou, l'absence de thyroïde et la présence de parathyroïdes et, à la base de la langue, appendu au foramen cæcum, l'existence d'un nodule du volume d'un grain de blé contenant, au milieu d'un stroma conjonctif, quelques glandes muqueuses.

PEUCKER (314) en 1899, ERDHEIM (126) en 1904, DIETERLE (118) en 1906, SCHILDER (347) en 1911, WEGELIN (394) en 1926 ont fait des constatations analogues. PEUCKER a été le seul qui ait constaté l'absence de foramen cæcum. DIETERLE a remarqué l'absence de vaisseaux thyroïdiens. WEGELIN a précisé que dans tous les cas de prétendue athyréose, **on peut retrouver des restes embryonnaires le long du tractus thyroïdienne**.

A l'emplacement normal de la glande, il n'y a rien qui évoque son atrophie. Les artères thyroïdiennes sont absentes alors qu'existent des parathyroïdes normales.

2) Goitre lingual : tumeur thyroïdienne linguale hyperplasique

VON CHAMISSO (79) en 1897 a relaté la première observation de l'association d'une hypothyroïdie et d'une tumeur linguale dont l'exérèse a entraîné rapidement une aggravation de l'insuffisance thyroïdienne. L'examen histologique montrait qu'il s'agissait d'un tissu thyroïdien de type fœtal. L'absence de thyroïde au cou était notée.

Des observations analogues se sont multipliées les années suivantes et ont attiré l'attention des oto-rhino-laryngologistes qui soulignèrent les dangers de myxœdème dans les cas d'extirpation totale. En effet, l'insuffisance thyroïdienne est loin d'être la règle en cas de goitre lingual. MONTGOMERY (286) l'a notée dans 17 % des cas seulement.

3) Petite tumeur linguale renfermant du tissu thyroïdien et des résidus différenciés du tractus thyroïdienne en proportions variées

La première relation est due à ASCHOFF (17). En 1899, à l'autopsie d'un myxœdémateux décédé à l'âge de 6 mois, il a remarqué l'absence de thyroïde au cou et, à la base de la langue, un nodule gros comme un pois renfermant des vésicules remplies de colloïde, des kystes muqueux et des canalicules revêtus d'un épithélium cylindrique ou cilié.

MARCHAND (273) en 1906, SCHILDER (347) en 1911 ont rapporté des observations identiques. ZUCKERMANN (412), ERDHEIM (127), HAMMAR (169) et WEGELIN (394) firent des descriptions minutieuses de ces tumeurs, de leur localisation entre les deux branches du conduit thyroéglotte, sous le foramen cæcum, de leurs rapports et de leurs caractéristiques anatomiques. Ils soulignèrent l'absence d'encapsulation et l'intrication des éléments glandulaires et des résidus du tractus thyroéglotte avec les muscles linguaux (fig. 6).

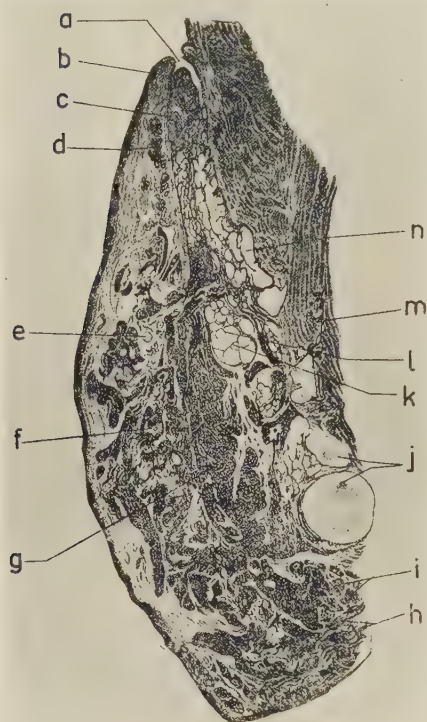


Fig. 6. — Reproduction d'une des coupes sériées de la base de langue d'un nouveau-né myxœdémateux décédé à 41 jours (d'après un dessin de ZUCKERMANN, 412). Grossissement 12. — Nota : il faut souligner la ressemblance frappante de cette image avec celle de la fig. 5. Elle n'en diffère que par le plus grand volume et la présence en quantité notable de tissu thyroïdien. — a = dédoublement du canal thyroéglotte. b = saillie en éperon de la glandule ectopique. c = globes épidermiques. d = glandes muqueuses. e = cartilage. f = tissu thyroïdien. g = acini thyroïdiens. h = langue (muscles). i = prolongements des travées thyroïdiennes. j = formations kystiques. k = septa intrakystiques. l = cloisons fibreuses. m = conduits des glandes muqueuses. n = kystes.

Cliché S. Karger.

Comme pour les goitres linguaux, il faut rappeler que l'ectopie thyroïdienne n'entraîne pas dans tous les cas une insuffisance thyroïdienne. Celle-ci ne sera patente cliniquement que si la glande est petite ou si, constituée par du tissu embryonnaire ou non glandulaire, sa valeur fonctionnelle est diminuée. A l'opposé, une formation ectopique d'un certain volume peut entraîner des accidents de compression alors que la fonction endocrine est normale.

III — EXPLORATION THYROIDIENNE PAR L'IODE RADIO-ACTIF

A — GÉNÉRALITÉS

La fixation de l'iode radio-actif par le tissu thyroïdien a d'abord permis, à partir de 1948, de confirmer la nature thyroïdienne de tumeurs linguales diagnostiquées cliniquement (HAMILTON, 168). La technique fut ensuite appliquée aux thyroïdes ectopiques par FEITELBERG (135), NACHMANN et coll. (292) et TIMMONS (374). En 1953, SICHER (354) notait que, chez une hypothyroïdienne de 30 ans, tout l'iode radio-actif se fixait dans une tumeur linguale alors qu'il n'existait pas de tissu thyroïdien au cou.

A partir de cette époque, trois équipes entreprirent des études topographiques chez les myxœdémateux : en Allemagne avec HORST et VON HARNACK, en Angleterre avec MAC GIRR et HUTCHISON et en France à la Clinique Médicale Infantile (Pr NEIMANN) et au Laboratoire de Physique de la Faculté de Médecine (Pr KELLERSHOHN et Pr BURG) de Nancy.

En 1953, HORST et VON HARNACK (181), sur 18 myxœdémateux, en ont trouvé 7 fixant moins de 2 % de la dose ingérée au niveau de la région cervicale et linguale qu'ils classèrent dans les « athyréoses », 8 fixant de 2 à 15 % de la dose dans une zone se projetant au niveau de la base de la langue qu'ils classèrent dans les « ectopies thyroïdiennes » et 3 correspondant soit au myxœdème par trouble de l'hormonogénèse, soit au myxœdème par insuffisance hypophysaire.

MAC GIRR et HUTCHISON en 1954 (263), sur 4 myxœdémateux étudiés, en ont trouvé 3 porteurs d'un nodule thyroïdien à la base de la langue et 1 pouvant être classé dans les « athyréoses ». Ils sont les premiers à avoir pressenti le rôle essentiel de la dysgénésie dans l'étiologie du myxœdème infantile et même dans celle du myxœdème juvénile.

Nous exposerons dans les paragraphes suivants les résultats obtenus à la Clinique Médicale Infantile de Nancy où, à partir de 1956, a été entreprise une recherche systématique de la situation du tissu thyroïdien chez 76 enfants et 4 adultes présentant des signes d'hypothyroïdie de gravité variable. Les 4 adultes avaient présenté des signes d'insuffisance thyroïdienne dès leur première enfance.

Des travaux récents confirment la fréquence de la découverte de tissu thyroïdien à la base de la langue chez les hypothyroïdiens : KOENIG et ESCHER (224) dans 1 cas par le procédé de scintigraphie, SANCHEZ-MARTIN (342) dans 4 cas, DORTA, BERAUD et VANNOTTI (119) dans 6 cas, ANDERSEN (14) 14 fois sur 56 cas et CERVINO, MORATO-MANARO et coll. (77) dans une série de 15 cas.

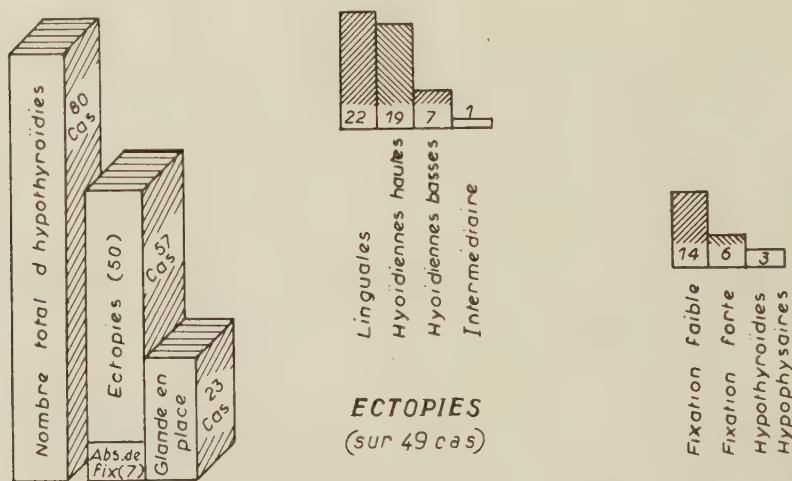
Nous n'étudierons pas les techniques d'exploration isotopique de la glande thyroïde ; elles sont analysées dans la thèse de MARTIN (279) et résumées dans le Rapport de NEIMANN et coll. (298). Nous rappellerons seulement l'importance du choix de la méthode qui doit permettre une localisation rigoureuse. Il est en effet possible non seulement de situer l'emplacement du tissu thyroïdien fixant, mais même d'en préciser les limites exactes sur une carte. Dans le procédé utilisé au Laboratoire de Physique de Nancy, le contour de la masse glandulaire est donné

expérimentalement par la ligne « iso-active » de 35 % de l'activité maximum. Une carte de profil et une carte de face permettent d'évaluer le volume thyroïdien avec une précision suffisante de 30 % en plus et en moins.

B — RÉSULTATS

Avec cette méthode ont été étudiés quatre-vingts myxœdémateux. Ce total comprend l'ensemble des cas hospitalisés ou suivis à la Consultation externe de la Clinique Médicale Infantile de Nancy, depuis 1956, sans aucun tri préalable.

Nous donnons ici nos résultats globaux résumés dans le tableau I, réservant le détail de nos constatations concernant le métabolisme de l'iode au chapitre III de la seconde partie.



REPARTITION GENERALE

HYPOTHYROIDIES avec GLANDE en PLACE

Tableau I. — Récapitulation de nos 80 cas d'hypothyroïdie.

Les épreuves utilisées aboutissent à reconnaître trois éventualités :

- 1) absence du tissu fixant,
- 2) tissu fixant en position ectopique,
- 3) tissu fixant à l'emplacement normal.

1) Absence de tissu fixant

Ce groupe comprend 7 sujets (9 % des cas) chez lesquels le taux de fixation est nul ou inférieur à 1 % de la dose donnée. Ce chiffre de 1 % est à la limite de la sensibilité de nos appareils, compte tenu de la dose donnée au sujet, dose faible pour des raisons de sécurité. Il est plus bas que le taux de 2 % retenu par HORST et VON HARNACK (181) et MAC GIRR et HUTCHISON (264). Nous avons ainsi pu découvrir des ectopies là où avec une méthode moins précise on aurait conclu à une athyréose. De toutes façons, en dessous de 1 %, on peut admettre qu'il n'y a pas assez de tissu thyroïdien pour qu'il ait un rôle fonctionnel.

2) Tissu fixant en position ectopique

Chez 50 de nos malades (63 % des cas), le tissu fixant est en position ectopique à la base de la langue ; il n'y a aucune fixation à l'emplacement normal de la glande thyroïde.

3) Tissu fixant en position normale

Ce troisième groupe comprend 23 sujets chez lesquels la fixation se fait à l'emplacement normal de la glande thyroïde. Il est hétérogène et notre classification en trois groupes est un essai de démembrement :

- a) hypothyroïdie secondaire à une insuffisance hypophysaire ;
- b) hypothyroïdie avec fixation faible ;
- c) hypothyroïdie avec fixation élevée.

a) Hypothyroïdie liée à une insuffisance de la stimulation hypophysaire :

Si la réalité de l'hypothyroïdie secondaire à une insuffisance de la stimulation thyroïdienne par l'hypophyse est bien démontrée, les critères utilisés par les différents auteurs sont encore discutés (55).

La fréquence de cette étiologie est faible. WILKINS et FLEISCHMANN (407) ont noté un cas chez une jeune fille de 20 ans sur une série de 42 malades. JUSTIN-BESANÇON (205-206) a rapporté deux cas de myxoédème chez un jeune homme de 18 ans et une jeune fille de 22 ans présentant un adénome chromophile de l'hypophyse, et BOULET (55) et RISER (330) deux cas chez un enfant de 11 ans et un jeune homme de 19 ans présentant un cranio-pharyngiome. Mais le problème des hypothyroïdies secondaires à une tumeur hypophysaire est particulier.

Dans 3 de nos observations, le test de QUERIDO et STANBURY (321) à la T S H est franchement positif avec augmentation importante du taux de fixation de l'iode 131 au niveau de la glande située en position normale. Nous les avons réunies en un groupe d'hypothyroïdies hypophysaires en ne nous cachant pas que cette solution d'attente est critiquable pour de multiples raisons. La première est que ce test n'est nullement spécifique de l'hypothyroïdie hypophysaire. La seconde est qu'il n'est qu'un critère parmi d'autres du syndrome biologique de cette hypothyroïdie hypophysaire.

Sans entrer dans les détails de ce problème qui dépasse les limites de notre travail, bornons-nous à constater que sur nos 3 observations, une seule (obs. 79) répond en toute rigueur aux définitions des auteurs (55 - 149 - 190 - 321) ; une autre (obs. 80) n'en a que certains éléments et notre enquête endocrinienne est incomplète ; la troisième (obs. 78) est difficile à interpréter car, si une première épreuve à la T S H a fait nettement remonter le taux de fixation de l'iode 131 initialement bas, deux nouvelles épreuves pratiquées 15 mois et 25 mois plus tard, sans administration préalable de thyroïdostimuline, montrent un taux de fixation toujours élevé.

b) Hypothyroïdie avec fixation faible :

Chez 14 malades (17 % des cas), le taux maximum de fixation est inférieur à 20 % et il a été vérifié que la glande thyroïde est en place. Il s'agit d'un taux nettement inférieur à la normale.

Trois appartiennent à la même famille (obs. 69-70-71) ; aucun des trois n'est goitreux, mais la mère a un goitre « avide d'iode » depuis l'âge de 15 ans et la grand-mère et une tante maternelles ont également un goitre. S'il s'agit d'un trouble de l'hormonogénèse, il est voisin de celui du type I de BERNHEIM (32), car chez aucun de ces enfants le taux de fixation de l'I 131 n'est élevé. Dans les trois cas, la fuite iodée est rapide.

L'observation 68 (FOE. Abelle) comporte deux particularités : l'enfant a un goitre et son frère, décédé à 6 mois, était myxoédémateux. Un trouble de l'hormonogénèse est également possible.

Restent 10 enfants dont aucun n'a de goitre. Les courbes de fixation de l'I 131 sont assez semblables (cf 2^e partie, ch. III). Elles ont un maximum précoce et peu élevé, inférieur à 20 % avec une fuite rapide.

c) Hypothyroïdie avec fixation forte :

Chez 6 malades (7 % des cas), le taux de fixation maximum est supérieur à 35 %. La glande est de morphologie normale.

Trois enfants font partie de la même famille (obs. 75-76-77) ; ils ont été trouvés porteurs d'une anomalie congénitale de l'hormonogénèse touchant le couplage des iodo-tyrosines (296). Deux sur trois ont un goitre. Celui qui n'en a pas a été traité précocement.

Dans l'observation 74 (GERM. Patricia), l'enfant a un goitre et elle est la seule myxoédémateuse d'une famille sans antécédents thyroïdiens. L'analyse biochimique a mis en évidence un déficit partiel de l'hormonogénèse (Pr MICHEL).

Restent deux enfants. Les courbes de fixation se ressemblent. Elles ont un sommet élevé et une fuite beaucoup plus lente que dans les cas où existe une hypofixation.

*

**

En résumé, nous trouvons deux types de courbes de fixation. Le type hyperthyroïdien **en clocher** est fréquent, alors que le type **en plateau**, considéré jusqu'alors comme classique du myxoédème, est rare. C'est pourquoi nous séparons les observations d'hypothyroïdie non familiale avec glande en place en deux groupes : le premier groupe comprend les observations dans lesquelles le taux maximum de fixation de l'I 131 est bas avec un métabolisme iodé rapide, le second comprend celles dans lesquelles le taux maximum de fixation de l'I 131 est élevé avec un métabolisme iodé ralenti.

IV — SYNTHÈSE

A — DYSGÉNÈSIE THYROIDIENNE

La conception de dysgénésie thyroïdienne a renouvelé le problème de l'étiologie du myxœdème infantile.

1) Ectopie

La place de l'ectopie est considérable puisque chez 63 % de nos malades la glande thyroïde est située à la base de la langue (fig. 7). Ce défaut de migration suffit à lui seul à expliquer l'apparition de l'hypothyroïdie, comme l'ont prouvé les études anatomiques de myxœdémateux effectués par les auteurs suisses et allemands (298) : dans chaque cas d'ectopie ils ont noté la présence d'une tumeur linguale, faite de tissu thyroïdien plus ou moins différencié, rattachée au foramen cœcum, et l'absence de glande en place ou de formations accessoires médianes ou latérales. Les travaux utilisant l'iode radio-actif pour localiser le tissu thyroïdien n'ont fait que redécouvrir cette notion.

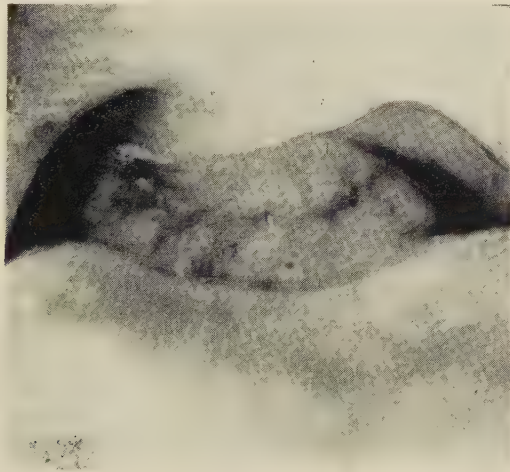


Figure 7. — Thyroïde linguale. La thyroïde ectopique apparaît sous forme d'une tumeur au niveau de la base de la langue. Kin. Simone 16 ans. Hypothyroïdie fruste.

L'ectopie linguale représente donc bien le vestige d'une glande thyroïde arrêtée dans sa migration. Dans les deux cas où nous avons essayé de mettre en évidence un trouble de l'hormonogénèse, notre enquête a été négative. La diminution quantitative de la sécrétion hormonale intervient seule, comme le confirme DORTA (119). Le développement volumétrique de la thyroïde est freiné parce qu'il ne se fait pas en situation normale. La sévérité de l'hypothyroïdie est proportionnelle au volume de la glande et il existe, aux environs de 8 g., un seuil au delà duquel l'insuffisance hormonale n'apparaît plus cliniquement (MONTGOMERY, 286).

La méconnaissance jusqu'à ces dernières années du rôle primordial de l'ectopie thyroïdienne s'explique par des raisons cliniques, anatomiques et biologiques :

1 — **Cliniques** : le nodule lingual passe en général inaperçu parce qu'il est trop petit pour être visible ou pour provoquer des troubles de compression ; de plus son hypertrophie au cours de la croissance est freinée par le traitement substitutif. S'il est trop volumineux, par contre, l'hypothyroïdie est fruste ou inexistante.

2 — **Anatomiques** : seules des coupes sériées révèlent l'existence des formations linguales minuscules souvent infiltrées dans les muscles avoisinants.

3 — **Biologiques** : l'utilisation de l'iode 131 ne permet un repérage précis que si certaines précautions sont prises (213 - 279). On peut conclure à tort à une athyréose si un cache recouvre la région cervicale haute ou à une situation normale de la glande si le foyer de radiation analysé est trop étendu.

Il reste à expliquer pourquoi dans les séries récentes (14) le pourcentage d'ectopies est notablement plus faible que dans la nôtre. Nous pensons que la raison en est la suivante : notre technique de cartographie avec un comptage par points est d'une précision telle, qu'au prix de quelques précautions permettant d'éliminer les causes d'erreurs (279), nous pouvons explorer de façon minutieuse la région du tractus thyroïdienne et déceler des îlots thyroïdiens de faibles dimensions. Il n'en est pas de même avec la technique par scintigraphie (fig. 8), actuellement

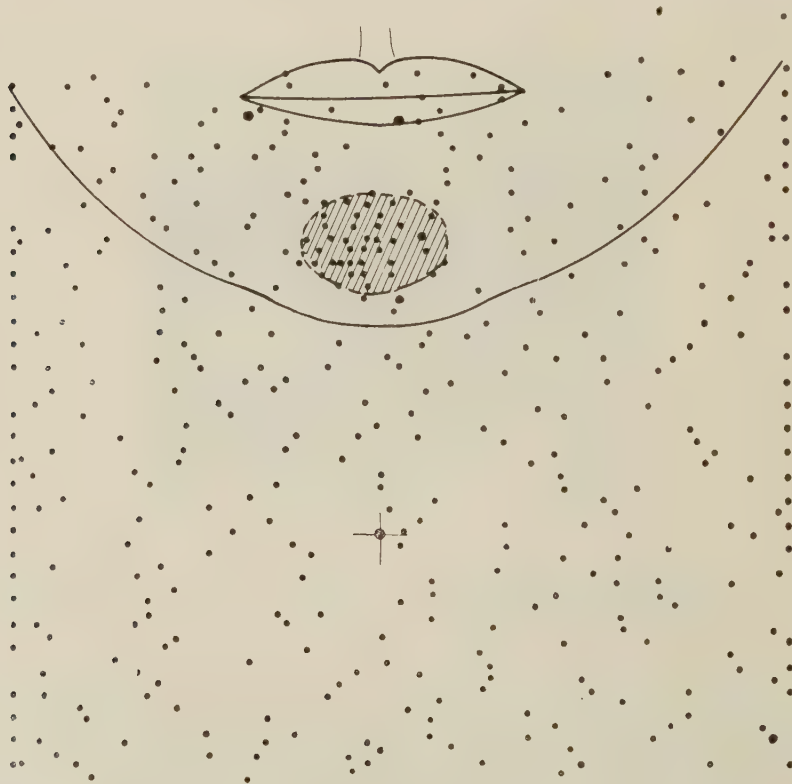


Figure 8. — Scintigramme. Thyroïde linguale. Loi. Geneviève 13 ans. Hypothyroïdie modérée.

utilisée dans de nombreux laboratoires (114 - 223 - 385) pour des raisons de commodité. Ensuite nous estimons que le taux de fixation minimum permettant d'affirmer l'existence de tissu thyroïdien est de 1 %, chiffre marquant la limite de la sensibilité de nos appareils, compte tenu de la faible dose donnée au sujet. HORST et VON HARNACK (181) et MAC GIRR et HUTCHISON (264) retiennent un taux de 2 %. Le nombre de nos cas d'ectopie est donc majoré aux dépens du nombre des cas d'« athyréose ».

2) Hypothyroïdie avec absence de tissu thyroïdien

A côté des ectopies, il faut ranger les cas où les examens ont montré l'absence de tissu thyroïdien. Il s'agit du groupe des « athyréoses » auquel les anciennes classifications donnaient la première place. Ces cas sont rares et ne constituent plus que 9 % de nos observations. On peut se demander si les progrès dans la détection de très faibles doses d'I 131 ne diminueront pas encore ce pourcentage.

Le dogme classique de l'athyréose invoquait, soit une destruction infectieuse d'une glande déjà développée, soit l'absence de formation de l'ébauche.

L'hypothèse d'une destruction infectieuse in utero de la glande n'est étayée par aucune observation valable. Comme nous le montrerons plus loin (cf p. 23), jamais il n'a été découvert au cours d'examens anatomiques sérieux de lésions cicatricielles dans la région thyroïdienne (298).

L'hypothèse de non-formation de l'ébauche thyroïdienne est infirmée par les constatations anatomiques faites chez les « athyréotiques » ; si trois faits prouvent l'absence de migration complète :

- absence de glande en place ou de formations ectopiques ou accessoires,
- absence de vaisseaux thyroïdiens, ce qui élimine la résorption secondaire d'une glande normalement descendue,
- présence de parathyroïdes qui proviennent du complexe IV comme les ébauches latérales,

deux faits affirment qu'il y a eu un début d'invagination :

- présence, sauf dans l'observation de PEUCKER (314), d'un foramen cæcum ;
- découverte dans tous les cas de prétendue athyréose de restes embryonnaires le long du tractus thyroïdial (394).

Il est donc clair que les cas d'« athyréose » ne représentent que la forme majeure de la dysgénésie.

*

**

L'étude de la répartition par sexe chez nos myxoédémateux confirme cette conception. De plus, elle apporte un argument en faveur de la grande fréquence de la dysgénésie à l'origine de l'hypothyroïdie infantile.

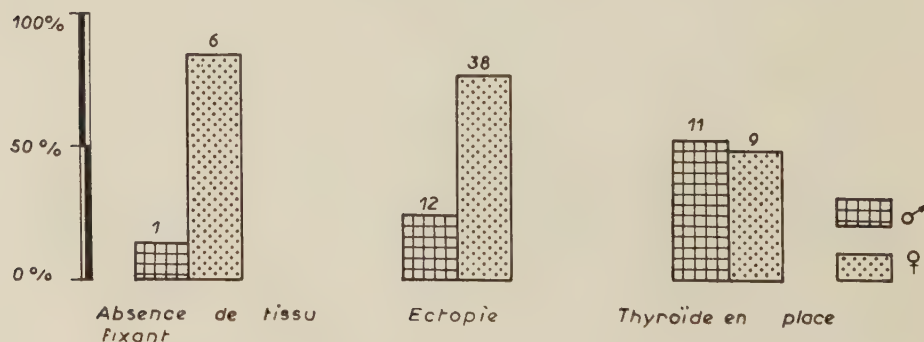
REPARTITION PAR SEXE. — La prédominance du sexe féminin est nette dans toutes les maladies thyroïdiennes. Elle est classique pour le myxoédème de l'adulte. Après LOWREY (257), ANDERSEN (14) note dans le myxoédème infantile la proportion de 2 filles pour 1 garçon.

Considérons l'ensemble de nos 80 observations ; nous notons qu'il y a 55 filles (2/3) pour 25 garçons (1/3). L'analyse mérite d'être poussée plus loin ; les tableaux II donnent la répartition groupe par groupe.

Les 3 cas de myxœdème hypophysaire ne permettent pas de conclusion.

On note dans le groupe des hypothyroïdies avec ectopie et le groupe des hypothyroïdies avec absence de fixation une proportion de plus de 3 filles pour 1 garçon. Cette proportion est nettement différente de celle (9 filles pour 11 garçons) rencontrée dans le groupe des hypothyroïdies avec glande en place. Ce fait constitue un argument supplémentaire en faveur de l'origine dysgénétique commune de l'athyréose et de l'ectopie.

Type de l'hypothyroïdie	Filles	%	Garçons	%
1 — Hypothyroïdie par dysgénésie				
a) Absence de tissu fixant	6	85	1	15
b) Ectopie	38	76	12	24
2 — Hypothyroïdie avec thyroïde en place	9	45	11	55
3 — Hypothyroïdie hypophysaire	2		1	
Total	55	68	25	32



Tableaux II — Répartition par sexe selon l'étiologie.

Les constatations de NEEL (293) sont un peu différentes, mais il divise ses cas d'hypothyroïdie en deux catégories en utilisant d'autres critères. Dans la première où n'a pas été trouvé de tissu thyroïdien, il note une proportion de 3 filles pour 1 garçon. Dans la deuxième où a été mis en évidence du tissu thyroïdien, la proportion est de 1 garçon pour 1 fille.

Pourquoi cette prédominance du sexe féminin dans le myxœdème par dysgénésie thyroïdienne ? On ne peut l'expliquer comme LAYAY (cité par BAJKAY - 20) par l'influence des incidents de la vie sexuelle puisqu'il s'agit de petits enfants, ni par la classique surmortalité infantile masculine. Nous nous bornerons, sans apporter d'explication, à souligner cette particularité qui a le mérite de mieux individualiser cette catégorie d'hypothyroïdies.

Il ressort de l'étude de MONTGOMERY (286), confirmée par les statistiques récentes, que l'ectopie linguale avec ou sans hypothyroïdie est trois fois plus fréquente dans le sexe féminin. Nous trouvons une proportion identique dans notre série de myxœdèmes par ectopie. Par conséquent, premier point, la prépondérance féminine se manifeste également dans toutes les ectopies thyroïdiennes quels que soient leur volume ou leur expression clinique. Deuxième point, il résulte de notre statistique que dans le myxœdème avec glande en place et quelle qu'en soit la cause, les deux sexes sont également touchés. Il est donc permis de conclure que la prédominance féminine qui apparaît dans toutes les séries globales de myxœdème est due à la très forte incidence de la dysgénésie thyroïdienne, dans son étiologie.

En somme, les 7 cas avec absence de tissu fixant doivent être ajoutés aux 50 cas d'ectopie pour former un groupe homogène d'hypothyroïdies par dysgénésie thyroïdienne, groupe qui comprend 72 % de nos observations de myxœdémateux.

B — HYPOTHYROIDIE AVEC GLANDE EN PLACE

Pour le petit nombre de cas où la glande thyroïde est en place, il reste à montrer pourquoi celle-ci est fonctionnellement insuffisante. Nous les répartissons (cf p. 17) en trois groupes :

1) Hypothyroïdie secondaire à une insuffisance hypophysaire

Dans les cas d'hypothyroïdie par insuffisance antehypophysaire, il s'agit d'un trouble dans la sécrétion de la thyroïdostimuline (321). L'insuffisance thyroïdienne est en général discrète et la stimulation de la glande thyroïde par la T S H se traduit par une augmentation de sa capacité de fixer l'iode.

2) Hypothyroïdie avec fixation faible

Deux hypothèses ont été soulevées pour expliquer sa pathogénie. La première fait intervenir une destruction plus ou moins complète, après la naissance, de la glande déjà développée, par un processus infectieux. La seconde repose sur un mécanisme d'auto-agression par anticorps thyroïdiens.

a) Thyroïdites infectieuses

La théorie classique de myxœdème acquis par thyroïdite infectieuse ne résiste pas à l'argumentation de NEIMANN et coll. qui, dans leur Rapport (298), reprennent la longue série des anciennes observations et arrivent à la conclusion qu'aucune d'entre elles n'est étayée solidement. Qu'il s'agisse de thyroïdite infectieuse, suppurée ou non suppurée, aiguë ou chronique, jamais la preuve anatomique n'est apportée ; quant aux données cliniques, elles se résument le plus souvent en la succession, après un intervalle souvent long de plusieurs années, d'une atteinte infectieuse et d'une hypothyroïdie. Ils analysent les cas où ont été incriminés la tuberculose, la syphilis, le rhumatisme chronique et la toxoplasmose pour les infections chroniques, la rougeole, l'érysipèle, la diphtérie, la coqueluche et le paludisme pour les infections aiguës. A posteriori, avec les documents présentés, il semble s'agir, dans chaque observation, soit d'une simple coïncidence entre la survenue d'une maladie infectieuse banale et ultérieurement la manifestation clinique d'une hypothyroïdie, soit d'une décompensation d'une thyroïde ectopique fonctionnant à la limite et devenue insuffisante du fait des besoins excessifs engendrés par la maladie infectieuse.

b) Agression par auto-anticorps

La deuxième explication fait intervenir un mécanisme d'agression par auto-anti-corps. La lésion initiale de la glande est une thyroïdite non infectieuse. Il existe trois affections de ce type : la thyroïdite subaiguë du type de QUERVAIN,

la maladie de RIEDEL et la maladie de HASHIMOTO. Si la maladie de RIEDEL n'a jamais été incriminée dans le myxœdème de l'enfant et si la maladie de DE QUERVAIN peut, comme dans l'observation de SHIELDS (353) être mise en cause, c'est la maladie de HASHIMOTO qui est généralement reconnue comme responsable de l'atteinte initiale déclenchant le processus immunologique.

C'est en 1912 qu'HASHIMOTO (174) a décrit le goitre lymphomateux survenant avec prédilection chez la femme après 40 ans.

BROWN en 1959 (67) en a colligé 31 cas chez les enfants avec la même prédominance féminine. Il s'agit d'une affection débutant par une hypertrophie insidieuse et diffuse du corps thyroïde suivie à la longue d'atrophie. Les signes d'hypothyroïdie, le plus souvent transitoires, ont été signalés chez l'enfant avec, comme traduction biologique, un métabolisme de base abaissé, un taux de P B I élevé et un taux de B E I (iode butanol-extractible) abaissé, comme s'il existait un trouble de synthèse aboutissant à la libération de produits de faible activité. L'examen histologique montre des altérations cellulaires variables avec prolifération interstitielle du tissu lymphoïde qui tend à envahir la totalité de la glande. L'évolution chronique se fait sans tendance vers la résolution spontanée.

Les discussions nombreuses sur la pathogénie de cette affection ont fait rejeter les théories anciennes, tumorale et infectieuse, et admettre la conception immunologique. Au cours de la phase active de la maladie, le processus immunologique se traduit par une élévation des gamma-globulines sériques, une accélération de la V. S., une précipitation accrue de l'or colloïdal, du thymol, du sulfate de cadmium (298) et surtout par l'apparition dans le sérum d'anticorps. Ceux-ci ont été découverts par ROITT et DONIACH (333 - 334) qui distinguent des anticorps « anti-thyréoglobuline » retrouvés 104 fois sur 106 dans le sérum de malades atteints de la maladie de HASHIMOTO et des anticorps dirigés contre les microsomes des cellules thyroïdiennes.

Comme l'a formulé MAHAUX (269), la pathogénie des **thyroïdoses subaiguës** serait la suivante : la cellule thyroïdienne étant lésée par une affection de nature inconnue, peut-être virale, la thyroglobuline pénètre dans les espaces interstitiels. Les lymphocytes et les plasmocytes appelés par l'irritation cellulaire secrètent les anticorps liés aux gamma-globulines qui à leur tour lèsent le parenchyme thyroïdien fermant ainsi un cercle vicieux. Puis, il y a passage successif de la thyroglobuline dans les ganglions du cou et, par l'intermédiaire de la circulation générale, dans tout le système réticulo-endothélial, d'où une production massive d'anticorps. La destruction finale quasi-complète de tissu thyroïdien entraîne un ralentissement de l'activité antigénique et une diminution de l'infiltration lymphoïde. L'aboutissement est, suivant la gravité et la durée de l'agression, la guérison ou la sclérose atrophique de type RIEDEL.

Il reste à prouver que ce mécanisme d'auto-agression, qui peut être tenu pour responsable de maints myxœdèmes d'involution de l'adulte, est valable pour expliquer certains cas de myxœdème tardif de l'enfant. La maladie de HASHIMOTO est rare avant 40 ans et, lorsqu'elle s'accompagne d'une hypothyroïdie, celle-ci est modérée et transitoire. Cependant SUTHERLAND (363) a rapporté l'observation d'une fillette de 6 ans dont l'hypertrophie inflammatoire de la thyroïde a été suivie d'une hypothyroïdie marquée avec présence dans son sang d'anticorps thyroïdiens jusqu'à l'âge adulte, et VAN WYCK et GRUMBACH (387) étudiant les biopsies de thyroïdes d'enfants myxœdémateux ont parfois retrouvé l'infiltration lymphoïde de HASHIMOTO.

Il est donc plausible que le processus immunologique intervienne dans un nombre réduit de cas d'hypothyroïdie tardive de l'enfant. Toutefois, les travaux récents ont démontré la fréquence de l'élévation des anticorps chez des sujets dont la thyroïde fonctionne normalement, voire même chez des hyperthyroïdiens. On a pu ainsi déceler des anticorps à des taux excessifs dans des cas de goitre pubertaire, de goitre chronique euthyroïdien et dans la maladie de Basedow. Ils semblent donc n'être que les témoins d'un dysfonctionnement thyroïdien et leur signification reste imprécise.

3) Hypothyroïdie avec fixation forte

Deux mécanismes sont invoqués pour expliquer ces hypothyroïdies avec fixation forte.

a) Trouble de l'hormonogénèse

Le mécanisme qui fait intervenir un trouble de l'hormonogénèse est bien défini (Rapport de JOSEPH, CANLORBE et JOB, 199). MAC GIRR et HUTCHISON (264) ont, dès 1954, insisté sur la transmission héréditaire et le caractère habituellement familial de ce trouble, mais il est des cas d'hypothyroïdie isolée où ce mécanisme est en cause comme en fait foi notre observation 74 : pas d'antécédent thyroïdien chez une enfant myxœdémateuse présentant un déficit partiel de l'hormonogénèse (Pr MICHEL).

b) Défaut d'utilisation périphérique de l'hormone thyroïdienne

C'est à KURLAND (225) qu'on en doit l'idée. Les études expérimentales débutent seulement et il est encore trop tôt pour apprécier l'importance éventuelle de ce mécanisme dans la genèse de certaines hypothyroïdies infantiles tardives avec taux élevé de fixation de l'iode 131. Il faut noter cependant que, dans ce **syndrome d'hypométabolisme**, les symptômes d'insuffisance thyroïdienne, lorsqu'ils existent, sont minimes et banals. Pour LERMAN (249), l'individualité clinique de ce syndrome est même contestable : il n'a jamais retrouvé chez ses malades le critère diagnostique qui est essentiel pour TITTLE (375) et MORTON (289) : l'amélioration par la tri-iodothyronine après échec de la thyroxine.

CHARLES (Nancy) dans un travail non encore publié vient d'étudier la courbe de dégradation de la radio-thyroxine chez dix enfants myxœdémateux : un n'avait pas de tissu fixant, six avaient une ectopie et trois une glande thyroïde en place. Les courbes étaient comparables à celles des enfants normaux ; la demi-vie biologique n'était pas allongée. L'utilisation périphérique de l'hormone thyroïdienne semble donc normale chez l'enfant myxœdémateux

**

Ces mécanismes étiopathogéniques ne sont pas propres à un groupe. On conçoit qu'une anomalie de l'hormonogénèse puisse être mise en évidence dans certains cas où le taux de fixation de l'iode 131 est bas, par exemple si le trouble porte sur la capacité de la thyroïde de fixer l'iode comme dans le type I de BERNHEIM (32). De même, on ignore si le processus immunologique par auto-anticorps ne peut pas simplement perturber l'hormonogénèse ; dans ce cas le taux de fixation pourrait être élevé. C'est souligner l'imprécision actuelle de nos connaissances à ce sujet.

**

En résumé, nous avons voulu surtout marquer la place primordiale de la dysgénésie thyroïdienne dans l'étiologie du myxœdème infantile. Elle permet une classification logique et réduit le groupe des cas où l'étiopathogénie reste obscure. Cette classification ne coïncide pas avec celles de CARR (75), ANDERSEN (14) et NEEL (293).

Les cas d'athyréose doivent être joints à tous les cas où existe une ectopie thyroïdienne, recherchée de façon précise et systématique, pour former un groupe homogène dont le commun dénominateur étiologique est la dysgénésie, groupe qui réunit à peu près les trois quarts des cas de myxœdème infantile.

Le second groupe réunit le petit nombre d'observations d'hypothyroïdie infantile dans lesquelles la glande thyroïde est en place ; si nous mettons à part les quelques cas d'hypothyroïdie hypophysaire, ce groupe peut être à son tour subdivisé en deux sous-groupes selon que le taux maximum de fixation de l'iode 131 est bas ou élevé ; mais il s'agit là d'une distinction qui ne fait plus intervenir un concept étiologique précis.

DEUXIÈME PARTIE

ETUDE DU MYXŒDÈME INFANTILE EN FONCTION DE L'ÉTIOLOGIE

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Nous avons étudié l'ensemble des observations recueillies à la Clinique Médicale Infantile de Nancy depuis 1956. C'est à partir de cette date que le Laboratoire de Physique de la Faculté a commencé à utiliser une méthode précise de cartographie thyroïdienne. Nous avons clos notre série en juin 1961, au nombre de quatre-vingts.

Cette série comprend, sans tri préalable, tous les enfants myxœdémateux recrutés à la Consultation Externe du Service ou hospitalisés à la Clinique Médicale Infantile. Ils proviennent en presque totalité de la région de Nancy. Deux enfants nous ont été amenés de Lille et un de Paris pour étude cartographique (obs. 5-52-58).

Les symptômes initiaux de myxœdème remontent dans tous les cas à la première ou à la seconde enfance. Nous avons inclus, parce qu'ils obéissent à cette règle, sept cas d'adolescents ou d'adultes ayant été vus à la Consultation du Service (obs. 16-24-27-28-29-32-44).

Le premier cas d'ectopie découvert au Service fut celui de la petite JAJ. Danièle (obs. 31) en novembre 1956. A partir de cette époque, la topographie thyroïdienne a été précisée pour chaque myxœdémateux.

Rapidement, la place de la dysgénésie apparut primordiale ; si cette constatation est importante pour éclairer l'étiologie du myxœdème infantile, elle ne l'est pas moins pour en expliquer les variations cliniques. La deuxième partie de notre travail s'attache à ce problème. Afin de ne pas alourdir cet exposé de l'analyse complète des quatre-vingts observations, nous avons réuni en un tableau général placé in fine les caractéristiques essentielles de chacune d'entre elles. Celles qui sont utiles pour illustrer notre argumentation seront exposées, avec les détails nécessaires, dans les chapitres correspondants.

Nous avons classé toutes ces observations en trois groupes :

- 1 — hypothyroïdie par dysgénésie,
- 2 — hypothyroïdie avec glande en place,
- 3 — hypothyroïdie hypophysaire.

Le premier groupe comprend deux sous-groupes :

- a) absence de tissu fixant,
- b) ectopie.

Le deuxième groupe est hétérogène ; nous avons rangé les observations en deux sous-groupes selon que le taux maximum de fixation de l'iode radio-actif est faible, inférieur à 20 %, ou fort, supérieur à 35 %, car la pathogénie de la maladie est différente pour chacun d'eux. Dans chaque sous-groupe, nous n'avons pas distingué les cas familiaux, les cas isolés avec goitre et les cas isolés sans goitre, car cela nous aurait empêché de dégager une idée d'ensemble. Nous soulignerons seulement, à l'occasion, les particularités de certaines catégories.

Nous avons donc adopté la classification suivante :

1 — Hypothyroïdie par dysgénésie :

- a) absence de tissu fixant (7 cas)
- b) ectopie (50 cas)

2 — Hypothyroïdie avec glande en place :

- a) fixation faible (14 cas)
- b) fixation forte (6 cas)

3 — Hypothyroïdie hypophysaire (3 cas).

Reprenant les données cliniques, biologiques, thérapeutiques et pronostiques du myxœdème infantile, nous avons déterminé, pour chaque groupe, et à propos de chaque point, ses caractéristiques propres. Ceci nous permettra, en partant des conceptions étiologiques nouvelles, de définir une série de schémas synthétiques originaux.

CHAPITRE I

ANTÉCÉDENTS

En étudiant les antécédents familiaux thyroïdiens de nos malades, nous avons recherché si l'intervention d'un facteur génétique, que reconnaissent BERNHEIM, BERGER et coll. (33), à l'origine du myxœdème infantile, était vérifiée.

I — ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX THYROIDIENS

Nous avons étudié par un interrogatoire précis les antécédents thyroïdiens de tous les membres de la famille de nos malades jusqu'au 4^e degré.

Nous avons mis à part 7 enfants pour lesquels le myxœdème a un caractère familial : les 3 enfants JUN. (obs. 69-70-71), les 3 enfants DON. (obs. 75-76-77) et l'enfant FOE. Abelle (obs. 68) dont le frère était hypothyroïdien. Un trouble de l'hormonogénèse, prouvé dans 3 cas, est probable dans les 4 autres. Ces observations sortent donc du cadre du myxœdème commun.

L'étude statistique suivante est destinée à rechercher l'incidence des antécédents thyroïdiens dans les cas où le myxœdème n'a pas un caractère génétique évident. Dans 10 cas nos renseignements sont insuffisants ; il reste donc 63 observations utilisables à ce point de vue.

Le tableau III résume nos résultats. Dans près d'un quart des cas existent des antécédents familiaux thyroïdiens. Le goitre simple est deux fois plus fréquent que l'hyperthyroïdie, mais l'euthyroïdie de ces goitres n'est pas prouvée dans chaque cas. En dehors des hypothyroïdies authentiquement familiales, il n'a pas été découvert de cas de myxœdème parmi les proches parents de nos malades.

Le faible nombre des cas d'hypothyroïdie avec glande en place et fixation forte et d'hypothyroïdie hypophysaire nous interdit d'en tenir compte.

On remarque que pour le groupe des hypothyroïdies avec glande en place et fixation faible, il n'a été signalé aucun antécédent familial thyroïdien ; il est donc difficile dans ce cas d'invoquer un facteur génétique.

On pourrait le suspecter dans le cas de dysgénésie thyroïdienne où la fréquence des antécédents familiaux thyroïdiens est importante.

Pourtant cette proportion générale d'un quart ne nous paraît pas probante pour plusieurs raisons :

a — Il est difficile de ranger dans le même cadre les goitres simples, les hyperthyroïdies et les hypothyroïdies, et parmi les hypothyroïdies, celles dues à

Malades	Familles		
	Sans antéc. thy.	Goitre simple	Hyperthyroïdie
1 — Hypothyroïdie par dysgénésie a) Absence de tissu fixant b) Ectopie	5 29 } 34 = 72 %	1 8 } 9 = 19 %	1 3 } 4 = 9 %
2 — Hypothyroïdie av. glande en place a) Fix. faible b) Fix. forte	10 2 } 12	0 0 } 0	0 1 } 1
3 — Hypothyroïdie hypophysaire	2	1	0
Total	48 = 76 %	10 15 = 24 %	5

Tableau III — Antécédents familiaux thyroïdiens

une dysgénésie, celles avec glande en place et celles qui sont secondaires à une insuffisance hypophysaire.

b — Si nous ne considérons que les cas où le père ou la mère ont un goitre, nous trouvons :

1 — Hypothyroïdie par dysgénésie :

a) Absence de tissu fixant (7 cas) :

— 1 mère : goitre simple

— 1 mère : goitre avec hyperthyroïdie

b) Ectopie (50 cas) :

— 1 mère : goitre simple

— 1 mère : goitre avec hyperthyroïdie

— 1 père : goitre avec hyperthyroïdie

2 — Hypothyroïdie avec glande en place :

a) Fixation faible (10 cas) : pas de goitre

b) Fixation forte (6 cas) :

— 1 mère : goitre avec hyperthyroïdie

3 — Hypothyroïdie hypophysaire (3 cas) :

— 1 mère : goitre pubertaire transitoire.

Ainsi il existe une répartition égale des antécédents goitreux entre les différents groupes dont l'étiologie est certainement distincte, c'est pourquoi il est difficile d'admettre une relation entre hypothyroïdie de l'enfant et goitre des parents.

En passant, il faut noter que l'hypothèse d'un conflit anticorps maternels-thyroïde de l'enfant ne saurait être invoqué qu'à titre exceptionnel. Il serait logique d'y penser dans le groupe 2a où la glande thyroïde semble inhibée, or justement nous n'y avons noté aucun goitre maternel.

c — Etudiant les antécédents thyroïdiens, jusqu'au 4^e degré, dans les familles de 32 enfants bien portants, GENTIN à Nancy a trouvé dans 50 % des cas soit un goitre, soit une autre maladie thyroïdienne. Rappelons que notre ville est à la porte des Vosges, zone classique d'endémie goitreuse.

d — Trois enfants de notre série avaient un jumeau bivitellin (obs. 15-62-63). Dans les trois cas, le jumeau est indemne de maladie thyroïdienne.

e — En dehors des cas d'hypothyroïdie familiale (JUN. - obs. 69-70-71), nous n'avons noté qu'une fois une consanguinité : dans l'observation 62, les parents de FRA. Léonard sont cousins germains ; or un frère jumeau bivitellin et trois autres frères sont normaux.

f — Comme nous l'avons montré page 22, la répartition par sexe diffère nettement selon les groupes.

Cet ensemble de faits nous conduit à estimer que le facteur génétique ne saurait intervenir de façon certaine que pour les hypothyroïdies liées à un trouble de l'hormonogénèse, comme dans les observations qui suivent :

Dans la famille DON. (obs. 75-76-77), 3 enfants sont myxœdémateux sur 6, une tante maternelle est goitreuse, un cousin germain est hypothyroïdien. Nous avons prouvé chez 2 des enfants l'existence d'un défaut de couplage des D. I. T. (296).

Dans le cas de la petite FOE. Abelle (obs. 68), le fait est également net : 2 enfants myxœdémateux sur 4 ; une anomalie de l'hormonogénèse est probable.

Le cas de la famille JUN. (obs. 69-70-71) est moins clair : 3 enfants myxœdémateux sur 4, mère porteuse d'un goitre avide d'iode, grand-mère et tante maternelles goitreuses. Les parents sont consanguins au 5^e degré. Comme dans les 3 cas le taux de fixation est faible, s'il existe une anomalie de l'hormonogénèse, elle est voisine du type I de BERNHEIM (32). Un conflit anticorps maternels-thyroïde de l'enfant n'est pas impossible, mais il reste à prouver. La consanguinité plaide en faveur d'un facteur génétique, mais ce facteur peut n'intervenir qu'en favorisant l'apparition de l'hypothyroïdie.

II — ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX NON THYROIDIENS

Nous avons cherché à découvrir parmi les antécédents non thyroïdiens et, dans le paragraphe suivant, parmi les antécédents personnels, lesquels ont pu avoir une incidence sur l'apparition ou sur la gravité de l'hypothyroïdie.

1) Antécédents non thyroïdiens chez les ascendants et les collatéraux

Les antécédents familiaux non thyroïdiens sont banals et hétérogènes. Nous avons noté une mère diabétique, un père tuberculeux pulmonaire, un père syphilitique et une sœur jumelle bivitelline myotonique. Dans tous les cas l'enfant présentait une ectopie et il est évident que la cause de leur hypothyroïdie est expliquée par la dysgénésie et non par l'affection de leurs parents.

Les insuffisances de développement ou les encéphalopathies sont rares. Nous avons noté deux pères de très petite taille, une cousine à la fois petite et arriérée et une sœur encéphalopathe.

La mortalité en bas âge des frères et sœurs, qui pourrait faire suspecter une tare génétique, est elle aussi négligeable : dans l'observation 5, un frère mort à 8 heures au cours d'une crise de cyanose et 4 cousins morts en bas âge ; dans l'observation 74, deux frères décédés à la naissance (placenta prævia et accès de cyanose).

2) Maladies et traitements suivis par la mère durant la grossesse

1 — Hypothyroïdie par dysgénésie

a) Absence de tissu fixant :

obs. 2 : traitement par thyroxine pour goitre.

b) Ectopie :

obs. 8 : intoxication par le dichloroethane au 6^e mois, sans suites.

obs. 10 : furonculose et néphropathie gravidique en fin de grossesse.

obs. 39 : traitement antisyphilitique.

obs. 52 : traitement par freinateur hypophysaire.

2 — Hypothyroïdie avec glande en place et fixation élevée

obs. 72 : contact avec rubéole à la 6^e semaine.

3 — Hypothyroïdie hypophysaire

obs. 80 : néphropathie gravidique.

Nous noterons le petit nombre de ces faits, leur hétérogénéité et leur égale répartition dans les différents groupes.

En conclusion, les cas d'hypothyroïdie familiale mis à part, il n'existe pas de relation entre une affection des parents, et en particulier de la mère durant la grossesse, et l'apparition ou la gravité du myxœdème de l'enfant.

III — ANTÉCÉDENTS PERSONNELS

1) Date du terme

1 — Hypothyroïdie par dysgénésie :

a) Absence de tissu fixant :

1 accouchement avant terme.

b) Ectopie :

4 accouchements avant terme entre 8 mois et 8 mois 1/2,

7 accouchements après terme entre 9 mois 1/2 et 10 mois.

2 — Hypothyroïdie avec glande en place :

a) Fixation faible :

2 accouchements avant terme entre 6 mois et 7 mois.

b) Fixation forte :

1 accouchement après terme.

3 — Hypothyroïdie hypophysaire :

tous les accouchements à terme.

Ces différences n'ont rien de significatif. Tout au plus peut-on noter que 8 fois (10 % des cas), l'accouchement a eu lieu après 9 mois 1/2 et que dans 7 de ces cas il existait une ectopie. La fréquence de la post-maturité a déjà été notée par FREDERICH (142). SCHACHTER (344) y voit un facteur aggravant le pronostic éloigné.

2) Poids de naissance

Nous avons calculé la moyenne arithmétique des poids de naissance. Les poids nettement anormaux sont ensuite signalés.

1 — Hypothyroïdie par dysgénésie :

a) Absence de tissu fixant (6 cas) :

a — moyenne : 3,650 kg.

b — poids anormaux : — 1 fois inférieur à 3,000 kg.
— 1 fois : 5,000 kg.

b) Ectopie (39 cas) :

a — moyenne : 3,700 kg.

b — poids anormaux : — 7 fois inférieurs à 3,000 kg.
— 16 fois supérieurs à 4,000 kg.

2 — Hypothyroïdie avec glande en place :

a) Fixation faible (10 cas) :

a — moyenne : 3,400 kg.

b — poids anormaux : — 3 fois inférieurs à 3,000 kg.
— 4 fois supérieurs à 4,000 kg.

b) Fixation forte (4 cas) :

a — moyenne : 3,500 kg.

b — poids anormaux : — 1 fois inférieur à 3,000 kg.
— 1 fois supérieur à 4,000 kg.

3 — Hypothyroïdie hypophysaire (3 cas) :

a — moyenne : 3,450 kg.

b — poids anormaux : — 1 fois inférieur à 3,000 kg.
— 1 fois supérieur à 4,000 kg.

La moyenne est élevée dans tous les groupes. On admet dans notre région une moyenne normale de 3,250 kg.

Soulignons la fréquence des poids supérieurs à 4,000 kg (38 % des cas), notamment dans le groupe des ectopies (40 % des cas). Ce fait avait déjà été noté par NEEL (293) et FREDERICH (142). L'infiltration myxœdémateuse ne l'explique pas seule car il n'y a pas de concordance entre sévérité initiale et poids de naissance élevé : à la naissance sur 23 enfants pesant 4,000 kg et plus, 16 présentaient une hypothyroïdie fruste ou modérée et 7 une hypothyroïdie sévère.

3) Circonstances de l'accouchement

1 — Hypothyroïdie par dysgénésie :

a) Absence de tissu fixant :

obs. 3 : accouchement dystocique.
obs. 7 : liquide amniotique teinté.

- b) Ectopie : accouchement long et difficile signalé dans 10 cas avec dans 4 cas application de forceps.

2 — Hypothyroïdie avec glande en place :

- a) Fixation faible : accouchement difficile dans 4 cas.
b) Fixation forte : accouchement difficile dans 1 cas.

3 — Hypothyroïdie hypophysaire : accouchement difficile dans 1 cas.

Dans 18 cas (22 %), l'accouchement a été incidenté, mais la répartition de ces incidents obstétricaux est égale entre les catégories. Le gros poids fœtal intervient dans un certain nombre de cas ; ainsi dans la catégorie des ectopies le poids moyen est de 4 kg pour l'ensemble des observations où ont été signalées des difficultés obstétricales. Mais il n'est pas le seul facteur en cause puisqu'une fois sur deux le poids fœtal est égal ou inférieur à 3,500 kg.

4) Ictère néonatal

Depuis AKERREN (2 - 3 - 4), de nombreux auteurs (37 - 53 - 88 - 117 - 146 - 208 - 364 - 369) insistent sur la fréquence de l'ictère néonatal prolongé au cours du myxœdème congénital. BERNHEIM (37) l'a trouvé 7 fois sur 73 cas.

Dans notre série, nous l'avons noté 12 fois (15 %). Un ictère physiologique transitoire a été noté 10 fois.

1 — Hypothyroïdie par dysgénésie :

- a) Absence de fixation (7 cas) :
obs. 3 : ictère durant 2 mois 1/2.
b) Ectopie (50 cas) :
— 8 fois ictère intense et prolongé de 8 jours à 3 mois.
— 2 fois ictère physiologique transitoire.

2 — Hypothyroïdie avec glande en place :

- a) Fixation faible (14 cas) :
— 3 fois ictère prolongé d'une à trois semaines.
— 5 fois ictère physiologique transitoire.
b) Fixation forte (6 cas) :
— 3 fois ictère physiologique transitoire.

3 — Hypothyroïdie hypophysaire (3 cas) :
pas d'ictère noté.

*
**

Il s'agit d'un ictère à bilirubinémie indirecte. Cinq fois, il a duré un mois ou plus :

- obs. 3 : hypothyroïdie sévère, durée de l'ictère 2 mois 1/2.
— obs. 37 : hypothyroïdie sévère, durée de l'ictère 1 mois.
— obs. 42 : hypothyroïdie nette, durée de l'ictère 3 mois.
— obs. 48 : hypothyroïdie sévère, durée de l'ictère 1 mois.
— obs. 56 : hypothyroïdie sévère, durée de l'ictère 3 mois.

Soulignons le parallélisme entre sévérité initiale de l'hypothyroïdie et durée de l'ictère. Ce fait est éclairé par la pathogénie communément admise pour cet ictère qui serait dû à une immaturité enzymatique du foie portant sur la fonction du glycurono-conjugaison.

Comme il est en général associé à d'autres symptômes de myxœdème, cet ictère ne sert souvent que d'appoint pour le diagnostic. Inversement, en présence d'un ictère néonatal prolongé, le diagnostic de myxœdème ne peut être soulevé que si lui sont associés d'autres signes morphologiques.

Cependant pour BERNHEIM (37), ces signes sont parfois frustes ou d'apparition progressive. On attachera dans ce cas de la valeur à l'association ictère prolongé-poids de naissance élevé, car les autres ictères néonataux se manifestent de préférence chez les nouveaux-nés de faible poids. La régression rapide de cet ictère sous opothérapie constitue un argument supplémentaire.

*,
**

En résumé, en dehors des observations d'hypothyroïdie familiale habituellement liée à un trouble de l'hormonogénèse, il est difficile d'admettre l'intervention d'un facteur génétique à l'origine du myxœdème sporadique de l'enfant.

Il n'existe pas de corrélation définie entre les antécédents familiaux non thyroïdiens et l'apparition du myxœdème.

Parmi les antécédents personnels, nous soulignerons la fréquence de la post-maturité, d'un poids de naissance élevé, de difficultés obstétricales ou d'un ictère néonatal prolongé. L'influence de ces facteurs sur le pronostic de l'hypothyroïdie a été remarquée ; leur signification est cependant variable : par exemple, alors qu'un ictère néonatal prolongé n'est souvent que le témoin de la sévérité de l'hypothyroïdie, il est permis d'attribuer aux difficultés obstétricales, comme nous le montrerons au chapitre du pronostic, une part de responsabilité dans la survenue d'un mauvais résultat mental.

CHAPITRE II

ÉTUDE CLINIQUE

PRÉLIMINAIRES

L'intérêt qui s'attache à l'établissement précoce du diagnostic est lié aux effets du déficit hormonal pendant la période de développement embryonnaire et fœtal et les premiers mois de la vie. Aussi doit-on envisager en préliminaires trois problèmes :

1 — Dans quelle mesure la date du début du déficit influe-t-elle sur la gravité de l'hypothyroïdie ? C'est le problème du rôle de l'hormone thyroïdienne au cours des périodes embryonnaire et néonatale que nous aborderons en premier.

2 — Existe-t-il des critères simples et fidèles pour déterminer cette date de début de l'hypothyroïdie ?

3 — Quels sont les caractères des troubles nerveux qui peuvent être imputés à ce déficit thyroïdien ante-natal ? Nous envisagerons la question de l'encéphalopathie des hypothyroïdies précoces.

Ces rappels théoriques étant faits, nous analyserons nos résultats concernant la date d'apparition, les caractères des premiers symptômes et les différents modes de constitution de l'hypothyroïdie.

1 — RAPPEL DE LA PHYSIOLOGIE DE LA THYROÏDE FŒTALE

Normalement, l'activité fonctionnelle de la glande fœtale débute vers la 12^e semaine (298 - 377 - 378 - 410) et augmente ensuite régulièrement. Il y a d'abord apparition du pouvoir de fixer l'iode, puis sécrétion de l'hormone (402). À la naissance, celle-ci est intense (315 - 384), puis elle diminue à partir du 20^e jour de la vie (103).

Pour qu'une hypothyroïdie se développe à la période ante-natale, il faut non seulement que la glande thyroïde ne fonctionne pas, mais aussi que les hormones maternelles soient impuissantes à pallier cette carence.

La thyroïdostimuline maternelle ne franchit la barrière placentaire que dans des conditions pathologiques et semble par conséquent dépourvue d'action chez le fœtus normal (172 - 186 - 313). Les substances antithyroïdiennes par contre traversent le placenta (144 - 313 - 402) ; il ne semble pas qu'elles soient capables d'entraver la formation de la glande, mais seulement de bloquer sa sécrétion jusqu'à la naissance. L'hypothyroïdie intra-utérine ainsi provoquée guérit sans traitement après l'accouchement (122).

La traversée placentaire de l'hormone thyroïdienne est admise par la plupart des auteurs actuels (28), mais elle est lente et il existe durant toute la grossesse un gradient notable entre les taux maternel et fœtal (202). Durant la période embryonnaire, les hormones maternelles peuvent jouer un rôle ; pourtant elles ne sont pas indispensables puisque des femmes hypothyroïdiennes non traitées ont mis au monde, après une grossesse normale, des enfants normaux. Elles assurent au cours de la période fœtale une suppléance et les enfants dont la thyroïde ne fonctionne pas ont habituellement un aspect normal à la naissance ; mais cette suppléance est imparfaite : expérimentalement, le déficit intra-utérin se traduit par un retard de maturation osseuse et des troubles cérébraux que ne fera pas disparaître une thérapeutique substitutive même précoce (343). Pour CARR (76) cependant, l'administration de très fortes doses de thyroxine à une mère porteuse d'un fœtus athyréotique est capable de pallier complètement le déficit hormonal de celui-ci qui, à la naissance, est normalement développé.

2 — STIGMATES DU DÉFICIT THYROIDIEN DE LA PÉRIODE ANTE-NATALE

a) Retard de la maturation osseuse

Pour WILKINS (402), trois points épiphysaires sont normalement présents à la naissance : ceux du cuboïde, de l'extrémité inférieure du fémur et de l'extrémité supérieure du tibia. Il faut ajouter, pour JEANNERET (192), celui de l'astragale. Mais LELONG (241) précise que seul le point calcanéen doit toujours exister à la naissance, alors que le point fémoral inférieur peut physiologiquement n'apparaître qu'à 3 mois et le point tibial supérieur à 6 mois. L'absence du point calcanéen signe donc un déficit thyroïdien intra-utérin.

L'aspect dysgénétique de ces points est également caractéristique de l'hypothyroïdie (cf ch. III). La radio montre, soit de multiples centres d'ossification en poussière, soit un centre unique, poreux, pointillé ou fragmenté.

Bien que dans la pratique il soit difficile d'en tenir compte, on peut de la même façon noter le premier signe de calcification des dents (14) : les incisives et les premières molaires de la dentition de lait commencent à se calcifier au 5^e mois de la vie intra-utérine, les canines et les deuxièmes molaires au 6^e mois (402). Cependant MEGEVAND (283) rappelle que dans l'insuffisance thyroïdienne comme dans toutes les affections endocriniennes accompagnées de retard de croissance, le développement dentaire est beaucoup moins ralenti que le développement statural et osseux.

Dans tous les cas, l'opothérapie substitutive amène la rapide apparition des points manquants et la régularisation des points dysgénétiques.

b) Troubles du développement cérébral

MAC ARTHUR et DOISY (cités par FREDERICH, 142) décrivent trois étapes dans le développement du cerveau du fœtus humain :

- 1 — jusqu'au 7^e mois de la vie intra-utérine, multiplication cellulaire ;
- 2 — jusqu'à la naissance, croissance des cellules et surtout des cylindres ;
- 3 — après la naissance, myélinisation dont le maximum se situe au cours du premier semestre.

Des études expérimentales basées sur des injections d'hormones thyroïdiennes qui accélèrent le développement du système nerveux et sur les thyroïdectomies qui l'entravent prouvent l'importance de la glande thyroïde au cours de la vie fœtale (25 - 281 - 380). On conçoit que l'hypothyroïdie aura des conséquences sévères si elle s'installe dès cette période (408). Le pronostic mental est alors généralement mauvais et un traitement précoce l'améliore peu (cf ch. V).

I — DÉBUT

1 — DATE D'APPARITION DES PREMIERS SYMPTOMES

Nous avons retenu dans les antécédents personnels les premiers signes liés à l'hypothyroïdie (LOWREY, 257). La date mentionnée dépend en partie de l'attention ou de l'insouciance des parents. Un interrogatoire minutieux selon un questionnaire standard diminue les causes d'erreurs.

Les tableaux IV résument nos résultats ; nous y indiquons le nombre et le pourcentage de cas selon la date d'apparition des premiers symptômes en fonction de l'étiologie.

À côté des cas manifestes dès la naissance, nous avons rangé dans la même catégorie ceux dont le premier symptôme a été noté durant les trois premiers mois. Cette catégorie correspond aux hypothyroïdies dont le déficit thyroïdien existait à la période ante-natale.

1) Hypothyroïdie par dysgénésie

a) Absence de fixation :

Les renseignements sont insuffisants pour tenir compte de l'observation 5. Dans tous les autres cas, le début est très précoce, pratiquement dès la naissance.

b) Ectopie :

La date de début est variable. Elle dépend du volume du nodule résiduel et de sa valeur fonctionnelle.

Le poids approximatif de la glande a pu être calculé dans 25 cas d'ectopie (cf Tableau Général). Nous avons ensuite déterminé un **index thyroïdien** en prenant le rapport du poids de la glande (en grammes x 10.000) au poids du corps (en grammes). Il varie normalement entre 2,5 et 6. La date d'apparition des premiers signes n'est pas directement en rapport avec cet index thyroïdien comme le montre le tableau V.

La relation entre la date d'apparition des premiers signes et l'index thyroïdien aurait été plus nette si, dans chaque cas, le poids de la glande avait été calculé au début de l'hypothyroïdie clinique ou tout au moins avant tout traitement. Cependant, dans ce tableau, on peut remarquer que dans les 4 cas où l'index thyroïdien était inférieur à 0,5, l'hypothyroïdie était manifeste dès les 3 premiers mois ; ce chiffre de 0,5 est donc un seuil en dessous duquel tout se passe comme pour les cas avec absence de fixation. D'autre part, le volume de la glande n'intervient pas seul puisque, pour des index voisins compris entre 0,5 et 1, la date d'apparition des premiers signes a varié de 3 mois à 5 ans.

La situation plus ou moins haute de l'ectopie thyroïdienne ne joue un rôle que dans la mesure où l'hypertrophie des restes glandulaires est freinée par les tissus environnants. Une glande située à ras de la surface de la langue a tendance à s'extérioriser dans la cavité buccale (obs. 32, KIN. Simone) ; une glande située

au contact du cartilage thyroïde se développe facilement dans les espaces cellulaires du cou (obs. 16, CON. Maurice), une glande située en plein muscle lingual reste minuscule (obs. 14, CAM. Bernadette).

2) Hypothyroïdie avec glande en place

a) Fixation faible :

Le début a été précoce, avant 6 mois.

b) Fixation forte :

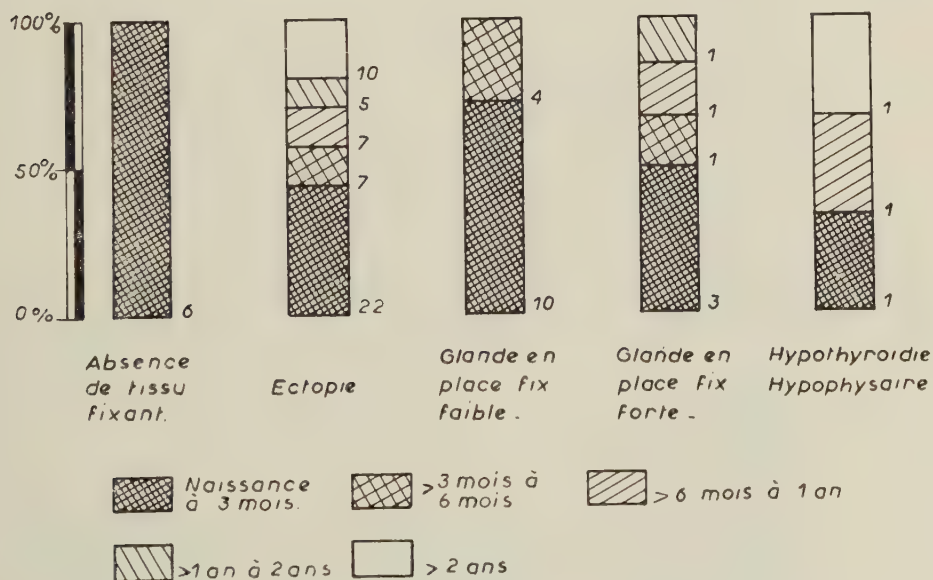
Le début a été plus tardif.

3) Hypothyroïdie hypophysaire

La date de début a été variable.

	Naissance à 3 mois		> 3 à 6 mois		> 6 mois à 1 an		> 1 an à 2 ans		> 2 ans	
1 — Hypothyroïdie par dysgénésie										
a) Abs. de fix.	6	100 %								
b) Ectopie	22	44 %	7	14 %	7	14 %	5	10 %	9	18 %
2 — Hypothyroïdie avec glande en place										
a) Fix. faible	10	71 %	4	29 %						
b) Fix. forte	3	50 %	1		1		1			
3 — Hypothyroïdie hypophysaire	1				1				1	
Total	42	53 %	12	15 %	9	11 %	6	8 %	10	3 %

I — Répartition de 79 cas.



Index thyroïdien	0 à 3 mois	> 3 mois à 6 mois	> 6 mois à 1 an	> 1 an à 2 ans	> 2 ans à 5 ans
0 à 0,5	4				
> 0,5 à 1		2	2	3	1
> 1 à 1,5	2		2	2	1
> 1,5 à 2	1		1		2
> 2 à 2,5					
> 2,5 à 3					
> 3 à 3,5			1		1

Tableau V — Date d'apparition des premiers signes
en fonction de l'index thyroïdien.

■*

La corrélation apparaît donc certaine entre l'état anatomique et fonctionnel de la glande et la précocité des symptômes de début.

Si nous reprenons l'ensemble des résultats des tableaux IV, nous nous apercevons qu'il n'y a aucun fossé entre, d'une part, le myxœdème manifeste dès la naissance ou débutant au cours des premiers mois et qui correspond à l'ancien myxœdème congénital dit « par athyréose » et, d'autre part, le myxœdème tardif dont les premiers signes apparaissent après 2 ans et qui correspond à l'ancien myxœdème « acquis de l'enfant ». Entre les deux existe une variété intermédiaire de passage qu'il était difficile de situer dans les classifications anciennes.

On peut répartir nos observations en trois catégories selon la date d'apparition des premiers troubles :

- a) hypothyroïdie précocissime apparue avant 3 mois ;
 - b) hypothyroïdie précoce apparue entre 3 mois et 2 ans ;
 - c) hypothyroïdie tardive apparue après 2 ans.
- a) **Hypothyroïdie précocissime apparue avant 3 mois :**

Dans cette catégorie sont rangés les myxœdèmes dits congénitaux (fig. 9). Elle comprend tous nos cas où la thyroïde ne fixe pas, c'est-à-dire les anciennes athyréoses, 44 % des cas d'ectopie, 71 %, c'est-à-dire la majeure partie des cas où la glande est en place et le taux de fixation élevé, et seulement un de nos cas de myxœdème hypophysaire.

L'obs. 4, GER. Evelynne, en est un exemple.

Accouchement normal. P. N. : 3,600 kg.

Dès les premiers jours, l'anorexie est remarquée. L'enfant ne prend pas de poids.

A 2 mois (P. 4,150 kg), elle est hospitalisée parce que sa somnolence inquiète les parents. A l'examen, on note l'aspect bouffi du visage, l'importante infiltration des extrémités, la grosse langue, la séborrhée du cuir chevelu, l'hypothermie.

Les radiographies du crâne montrent une ostéopétrose de la base. Le point épiphysaire fémoral inférieur est gros comme un grain de mil.

Une première épreuve à l'iode ¹³¹ vient confirmer le diagnostic de myxœdème : la thyroïde ne fixe que 1 % de la dose ingérée.



Figure 9 - Mic Bernard - 6 mois. Avant traitement. Hypothyroïdie sévère avec glande en place. Taux maximum de fixation $< 1\%$.



Figure 10 - Même enfant que figure 9 - 10 mois. Après 4 mois de traitement Disparition des signes morphologiques.

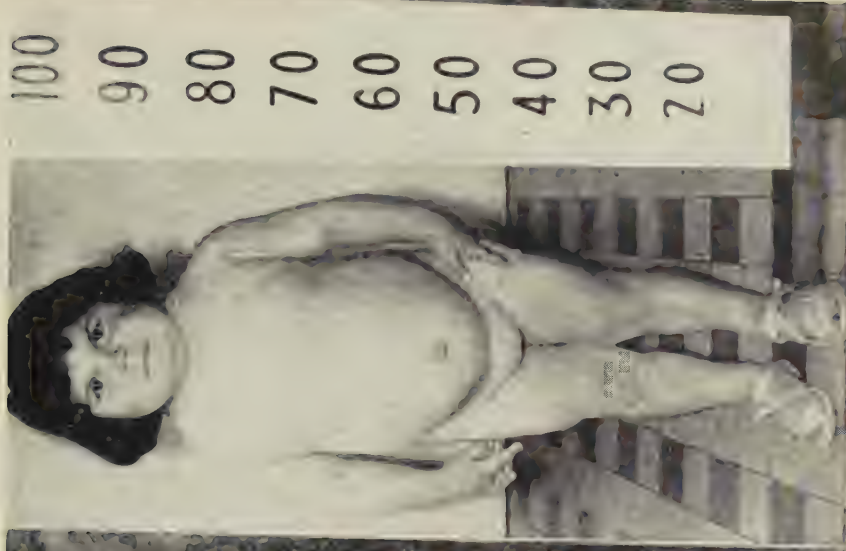


Figure 11 - Pan. Nathalie. 9 ans. Poids 29 kg. Taille 102 cm. Avant traitement Hypothyroïdie sévère. Dysgénésie avec ectopie.

La précocité des signes s'explique soit par l'absence ou la faible quantité de tissu thyroïdien, soit par l'inactivité fonctionnelle de l'hormone sécrétée.

b) Hypothyroïdie précoce débutant de 3 mois à 2 ans :

Cette catégorie correspond à l'ancien groupe des myxœdèmes dits congénitaux à début retardé. Elle comprend 38 % de nos cas d'ectopie, 29 % des cas d'hypothyroïdie avec glande en place et taux de fixation faible, la moitié des cas d'hypothyroïdie avec glande en place et taux de fixation élevée et un cas de myxœdème hypophysaire.

Le retard de l'apparition des signes qu'on tentait d'expliquer par l'influence de l'allaitement au sein ou par une infection lésant une glande thyroïde saine (COURVOISIER, 98) est dû au fait que la sécrétion hormonale est insuffisante, mais non pas nulle ; le tissu thyroïdien est ou bien de faible volume ou bien de valeur fonctionnelle médiocre.

Au début les symptômes sont ceux d'une hypothyroïdie modérée, mais au fur et à mesure de la croissance, les besoins augmentant, ces symptômes se précisent et s'ajoutent les uns aux autres. Finalement, le tableau peut être celui du grand myxœdème, avec cette particularité importante que manque l'oligophrénie sévère (cf ch. V).

L'observation 24, GEO. Monique, constitue un exemple de cette forme de myxœdème d'installation progressive (fig. 13) :

P.N. : 3,500 kg. Pas d'ictère néo-natal. Les souvenirs concernant la petite enfance sont lointains, mais il semble que l'anorexie ait frappé sa mère dès ses premières années. Elle n'a jamais été spécialement constipée. Première dent à 9 mois. Premiers pas à 1 an. Son calme et sa tranquillité sont l'orgueil de ses parents, bien qu'à certains moments ils s'inquiètent de sa somnolence. Elle a toujours été petite, mais la croissance s'arrête nettement vers 8 ans.

A 9 ans, elle est examinée à Paris et le diagnostic de myxœdème est posé. On prescrit un traitement par extrait thyroïdien à la dose de 10 cg par jour, traitement qui est suivi pendant 3 ans, puis est interrompu pour une raison futile.

L'enfant va régulièrement en classe de l'âge de 3 ans jusqu'à 15 ans, sans obtenir son certificat d'études. Elle est réglée à partir de 20 ans, mais les règles sont espacées, tous les 3 mois, et souvent peu abondantes.

A 24 ans, elle est hospitalisée à Nancy pour métrorragies abondantes. Cette jeune fille présente tous les signes du nanisme myxœdémateux historique décrit chez le « pacha de Bicêtre » : faciès en pleine lune, front bas, nez épaté, yeux enfoncés sous des paupières lourdes, pommettes saillantes et violacées, lèvres éversées. Les phanères, par contre, sont normaux. Les téguments sont infiltrés par un œdème élastique ne prenant pas le godet. La peau est jaunâtre, écailleuse, les extrémités boudinées sont froides.

Le nanisme est dysharmonieux (P. 53 kg, T. 128 cm) avec membres courts et tronc trapu. Il existe une adiposité importante. Il n'y a pas de pilosité axillaire et la pilosité pubienne est clairsemée.

Le psychisme contraste avec le tableau clinique. Aux tests de Binet-Simon, on trouve un âge mental de 15-16 ans, c'est-à-dire celui d'un adulte moyen. Elle a une bonne orientation temporo-spatiale, des connaissances exactes de l'actualité, et on est surpris de la trouver astucieuse et gentille, alors qu'on aurait pu craindre qu'elle soit idiote.

L'épreuve à l'iode radio-actif met en évidence une glande en position ectopique linguale de faible volume.

Le traitement entraîne rapidement une amélioration morphologique spectaculaire.

c) Hypothyroïdie tardive débutant après 2 ans :

Dans cette catégorie sont rangées les hypothyroïdies à début tardif, correspondant aux « myxœdèmes acquis » des classifications françaises ou aux « myxœdèmes juvéniles » des pays anglo-saxons (fig. 12).

Nous avons vu, au chapitre concernant l'étiologie, que la théorie classique incriminant une altération infectieuse de la thyroïde ne repose sur aucun document anatomique précis ; les observations citées à l'appui de cette théorie sont anciennes et rares et pour la plupart critiquables. Or, il est remarquable de constater que, dans notre série, ce type évolutif ne correspond en quasi-totalité qu'à des cas d'ectopie.

Nous mettons à part une observation de myxœdème hypophysaire (obs. 80). Le début de cette variété d'hypothyroïdie commence classiquement après 2 ou 3 ans (190). L'intervalle libre est évidemment particulièrement net quand l'insuffisance hypophysaire est secondaire à un traumatisme : KLOTZ (220) cite l'observation d'un enfant tombée de sa chaise sur le crâne à 15 mois et dont l'hypothyroïdie ayant débuté vers 3 ans est typique à 18 ans. Il en est de même dans les cas de tumeur hypophysaire (55 - 205 - 206 - 330). Tous les autres cas connus de myxœdème post-traumatique concernent des adultes (155 - 227).

Ainsi se trouve confirmée l'hypothèse émise récemment par NEIMANN (299) : l'ectopie, et l'ectopie seule, suffit à expliquer la plupart des myxœdèmes infantiles à début tardif (*).

Le volume relativement considérable de la glande conditionne cette forme évolutive. La date d'apparition de l'hypothyroïdie dépend du moment où se produit la rupture de l'équilibre entre production et besoins de l'organisme en hormone. On conçoit qu'il n'y ait pas une corrélation étroite entre volume de la glande et âge d'apparition des premiers signes. Il suffit que les besoins hormonaux soient brusquement accrus du fait d'une infection, d'une accélération de la croissance, de l'apparition de la puberté pour que se manifeste l'insuffisance thyroïdienne. Enfin, certaines glandes ectopiques peuvent subir une dégénérescence goitreuse avec diminution progressive de leur pouvoir sécrétoire.

Le rôle révélateur de l'infection est patent dans l'observation 50 (SOU. Odile) : jusqu'à 10 mois, le développement est normal ; à 10 mois l'enfant fait une coqueluche et l'hypothyroïdie se manifeste rapidement.

L'observation 27, HEI. Josiane, rapportée page 62, est un exemple de myxœdème révélé au moment de la puberté.

Nos observations cliniques de cette forme d'hypothyroïdie retardée ont les caractères communs suivants :

- développement physique et psycho-moteur normal pendant les premières années de la vie ;
- apparition progressive, à un âge variable, au cours de la deuxième ou de la troisième enfance, des anomalies morphologiques, psychiques, biologiques et radiologiques de l'hypothyroïdie.

(*) DECOURT (111) rapporte l'observation d'un homme dont le myxœdème dû à un trouble de l'hormonogénèse s'est révélé à 60 ans.

Dans aucun cas n'a pu être relevée la notion d'un processus susceptible d'avoir altéré la glande thyroïde.

L'observation 47, REN. Huguette, illustre cette forme clinique :

Accouchement normal. P.N. : 4,650 kg.

Jusqu'à 3 ans, croissance normale. Premiers pas à 13 mois, premières phrases à 3 ans.

A partir de 3 ans, on constate un retard statural et intellectuel, ainsi que de l'anorexie et de la constipation.

A 6 ans (P. 16,500 kg, T. 95 cm), le retard staturo-pondéral est évident. La morphologie est trapue avec membres courts et hypertrophie des masses musculaires des mollets. Il n'y a pas d'infiltration des téguments, mais le teint est discrètement cireux. Les cheveux sont secs. Il n'y a pas de macroglossie. On ne perçoit pas de corps thyroïde au palper du cou.

L'âge osseux est de 1 an. La dysgénésie épiphysaire est nette au coude et à la tête fémorale. L'âge mental est de 4 ans 1/2. Le taux du cholestérol est de 2,34 gr.

Une épreuve à l'iode 131 montre une glande thyroïde en position ectopique haute, assez volumineuse.

Le résultat du traitement est médiocre tant sur le plan morphologique que mental.

*
**

L'observation 32, KIN. Simone, est privilégiée. Elle mérite d'être rapportée en détail ; successivement ont été réalisées les deux formes cliniques de l'ectopie thyroïdienne (fig. 14) :

Jusqu'à 5 ans, l'enfant paraît normale ; tout au plus signale-t-on un ictère apparu trois jours après la naissance et ayant duré plus de 8 jours et une tendance à la constipation qui fait donner des lavements presque quotidiens. Elle est calme et elle ne pleure jamais. Première dent à 6 mois, premiers pas à 15 mois.

A 7 ans, elle est adressée au Service en raison de son retard statural. Elle est un modèle de tranquillité. Posée sur une chaise, elle n'en bouge pas, ses yeux sont calmes, ses gestes manquent de vivacité. En classe, elle est la dernière et l'institutrice remarque qu'elle tranche sur ses camarades par sa passivité.

Simone est bien proportionnée, mais elle paraît avoir 5 ans (P. 19 kg, T. 104 cm). Le faciès est un peu lunaire, les téguments légèrement jaunâtres. La peau est sèche, mais les phanères sont normaux. Les muscles des épaules et des cuisses sont hypertrophiés. L'abdomen est discrètement ballonné ; il n'y a pas de hernie ombilicale. La langue est normale. Le transit digestif est ralenti et la constipation tenace. Au niveau du cœur, on note un souffle systolique mésocardiaque anorganique. L'examen neurologique ne montre aucune anomalie. On ne sent pas de glande thyroïde au niveau du cou.

L'âge osseux est de 2 ans 1/2. Le niveau intellectuel est subnormal.

Le taux du cholestérol est de 2,74 gr. Le métabolisme de base, nettement abaissé à moins de 21 %, permet de conclure que ce retard staturo-pondéral est dû à une hypothyroïdie et la malade est mise à l'extrait thyroïdien : 5 cg, puis 10 cg par jour. La croissance reprend aussitôt.

Pour des raisons inconnues, le traitement est arrêté au bout de trois mois. Or, malgré cette interruption, l'enfant continue à se développer normalement. La puberté se fait à 12 ans 1/2.



Figure 12. Jay Denette 8 ans Poids 15 500 kg
Taille 99 cm. Avant traitement Hypothyroïdisme à
début clinique retardé. Dysgénésie avec ectopie



Figure 13. Gro. Manque 24 ans Poids 53 kg
Taille 128 cm. Avant traitement Hypothyroïdisme
severe à début clinique retardé. Dysgénésie avec
ectopie



Figure 14. Kin. Simone 16 ans. Poids 45 kg.
Taille 150 cm. Début clinique à 5 ans. Début
du traitement à 7 ans. Arrêt au bout de 4 mois.
Guérison complète de l'hypothyroïdisme. Dysgénésie
avec ectopie.

de croissance. C'est pourquoi on a pu, au cours des années suivantes, parler de guérison.

2 — A la période critique de la puberté, une nouvelle stimulation hypophysaire a entraîné une nouvelle augmentation de volume de la glande; sont survenus alors des **troubles de compression** sans aucun signe endocrinien.

Le problème curieux de la guérison spontanée de son hypothyroïdie sera envisagé au chapitre du traitement (cf ch. V).

En conclusion, il apparaît que l'étiologie du myxœdème infantile tardif, jusqu'ici obscure, est expliquée par la notion d'ectopie thyroïdienne.

2 — ANALYSE DES PREMIERS SYMPTOMES

Le tableau VI indique la fréquence des signes au cours de la période précédant le diagnostic dans 78 de nos observations.

Ces constatations rejoignent celles de TURPIN (379), de PANOS (311) et de LOWREY (257 - 258). Ce dernier a étudié de façon minutieuse les signes précoces. Analysant une série de 49 malades, il a noté les pourcentages pour chaque symptôme (tableau VII).

	%
Somnolence	96
Constipation	92
Troubles d'alimentation et perte de poids	83
Troubles respiratoires	76
Peau sèche	76
Grosse langue	67
Voix ou cri rauque	67
Hernie ombilicale	67
Ictère néo-natal prolongé	12
Goitre	8

Tableau VII — Pourcentages des premiers symptômes sur 49 cas (d'après LOWREY).

Ces pourcentages sont supérieurs aux nôtres, car ses interrogatoires ont été faits, pour la plupart des cas, au moment de la première consultation, alors que nous avons dû, en général, reconvoquer les parents pour compléter nos informations.

L'importance de ces symptômes initiaux est grande, car le pronostic mental dépend en partie d'un diagnostic précoce (cf ch. V.). On doit penser au myxœdème lorsqu'un nourrisson présente un petit nombre de signes. Dans la série de LOWREY (257), 54 % de ses patients avaient trois signes avant la fin du premier mois de la vie et 75 % avant la fin du troisième mois (tableau VIII)

Symptômes	Présents au 1 ^{er} mois %	Présents au 3 ^e mois %
Difficultés d'alimentation	62	68
Difficultés respiratoires	58	70
Arrêt de prise de poids	45	72
Somno'ence	37	64
Constipation	34	70
Myxœdème classique	13	70

Tableau VIII — Précocité des premiers symptômes (d'après LOWREY).

Aucun signe n'est pathognomonique à lui seul, et il faut souvent attendre un groupement symptomatique pour évoquer l'hypothyroïdie. Il peut être utile, pour le diagnostic clinique précoce, d'avoir recours à la mesure de la durée du réflexe achilléen qui est allongée dans l'hypothyroïdie et raccourcie dans l'hyperthyroïdie. LAWSON (234), puis DE GENNES (150) et BINSWANGER (41) ont utilisé une méthode kinésimétrique d'enregistrement. Ce test décrit pour la première fois par CHANEY (80) en 1924 chez l'adulte est pour BOWERS (59) constamment positif dans l'insuffisance thyroïdienne de l'enfant au-dessus de 3 ans, même chez les sujets saturés d'iode ou dans les formes mineures.

Les erreurs de diagnostic sont fréquentes. Nous avons relevé les suivantes dans nos observations de myxœdème : neurotoxikose, encéphalopathie, rachitisme, maladie de Crozon, mongolisme, achondroplasie, athrepsie, fibro-élastose cardiaque, atrésie de l'œsophage, mégacolon et mésentère commun.

3 — MODE DE CONSTITUTION DE L'HYPOTHYROIDIE

Le rythme d'apparition et de groupement des signes d'hypothyroïdie est variable. Ou bien le tableau clinique de myxœdème est complet d'emblée, ou bien au contraire ce n'est que tardivement, incomplètement et progressivement, que se développe l'hypothyroïdie. On peut définir trois types évolutifs :

- 1) hypothyroïdie à révélation rapide,
- 2) catégorie intermédiaire,
- 3) hypothyroïdie à révélation lente.

Nous choisirons trois exemples dans le groupe des ectopies parce que, comme nous le verrons plus loin, c'est dans ce seul groupe que toutes les variétés sont représentées.

a) Hypothyroïdie à révélation rapide :

Le tableau clinique du myxœdème est réalisé d'emblée en moins de 6 mois.

Obs. 37 — MOL. Valérie :

Après une grossesse sans incident, accouchement normal. P. N. : 3,250 kg. Cri immédiat. Ictère néonatal durant 1 mois. Au sein durant 2 mois.

A 2 mois, l'enfant présente des troubles de la déglutition avec fausses routes. La constipation oblige à donner un suppositoire quotidien. Sa température ne dépasse pas 36°.

A 3 mois 1/2 (P. 4,500 kg), elle est hospitalisée pour anorexie et insuffisance pondérale. Les signes morphologiques de myxœdème sont au complet : faciès bouffi, grosse langue, lèvres cyanosées, voix rauque et faible, peau blafarde et sèche, cheveux secs et rares, abdomen ballonné avec hernie ombilicale, muscles des membres inférieurs hypertrophiés.

L'enfant ne tient pas sa tête. Elle est somnolente avec de courtes phases d'agitation.

L'épreuve à l'iode 131 met en évidence une ectopie thyroïdienne de 4,6 g.

b) Catégorie intermédiaire :

Le tableau clinique de myxœdème met de 6 mois à 3 ans pour se constituer

Obs. 30 — IUN. Danièle :

P. N. : 3 kg. Courbe de poids régulière jusqu'à 1 an (P. 8 kg). A partir de cet âge, arrêt de la croissance. A 1 an 8 mois, hospitalisation pour primo-infection tuberculeuse, puis envoi en pouponnière spécialisée durant 2 mois.

A 2 ans (P. 7,800 kg, T. 69 cm), elle est revue au Service pour toxicose. Le faciès est maintenant typique, l'abdomen est distendu et la constipation est permanente. Elle ne marche pas et ne parle pas. Le diagnostic de myxœdème est porté, mais le traitement est négligé par les parents.

A 4 ans 1/2 (P. 9,500 kg, T. 75 cm), le tableau est complet : macroglossie importante, nez épaté, cheveux secs et cassants, pâleur et marbrure des téguments, hypotonie de l'abdomen, anorexie et constipation. Le retard psycho-moteur est manifeste ; l'enfant est apathique et marche difficilement.

L'épreuve à l'iode 131 met en évidence une ectopie thyroïdienne en position hyoïdienne haute.

c) Hypothyroïdie à révélation lente :

Le tableau clinique de l'hypothyroïdie met plus de 3 ans pour se constituer ; il peut rester incomplet ou être finalement typique.

Obs. 39 — MUN. Christian :

P. N. : 3,750 kg. Développement initial normal. Au sein durant 8 jours. Première dent à 7 mois, premiers pas à 1 an, premiers mots à 2 ans.

A 5 ans, les parents commencent à s'inquiéter d'un retard staturo-pondéral et psychique.

A 7 ans, il mesure 93 cm, ce qui correspond à un âge statural de 3 ans 1/2.

A 9 ans, il est hospitalisé au Service : P. 21,200 kg, T. 106 cm. Les signes d'hypothyroïdie sont discrets : peau cireuse peu infiltrée, langue normale, température à 37°, masses musculaires modérément hypertrophiées. L'enfant paraît éveillé et répond bien aux questions.

L'épreuve à l'iode 131 met en évidence une ectopie thyroïdienne de 3,5 g en position linguale .

**

Le mode de constitution de l'hypothyroïdie dépend de l'étiologie. Aucun chiffre précis de fréquence ne peut être donné puisque le traitement intervient souvent à un stade précoce de l'évolution. Il ressort pourtant de l'étude de l'ensemble de nos observations que chaque groupe étiologique correspond à un ou plusieurs types évolutifs.

1) Hypothyroïdie par dysgénésie

a) Absence de fixation :

Tous les cas, sauf un, sont dans la catégorie à révélation rapide. L'exception (obs. 5 — MAE. Nicole) est sans doute due à des critères d'interprétation différents, car l'enfant n'a été vu par nous qu'une seule fois et tardivement.

b) Ectopie :

Selon que la masse de tissu thyroïdien est plus ou moins volumineuse et que sa valeur fonctionnelle est plus ou moins grande, le mode de constitution de l'hypothyroïdie est variable. L'ensemble des cas est réparti dans les trois catégories.

2) Hypothyroïdie avec glande en place

a) Fixation faible :

Les cas se retrouvent dans les deux premières catégories, car la valeur fonctionnelle de la glande est nettement diminuée.

b) Fixation forte :

Les cas sont rangés à égalité dans les trois catégories, car la valeur fonctionnelle de la glande et en particulier la qualité de l'hormone est variable.

3) Hypothyroïdie hypophysaire

L'hypothyroïdie n'est jamais franche dans ces cas qui se trouvent, en accord avec les données classiques, dans les deux dernières catégories.

Il faut tenir compte enfin des besoins variables de l'organisme en hormones aux différentes étapes de la vie. Durant la première année, la croissance est rapide et, lorsque l'hypothyroïdie apparaît à cet âge, le tableau se complète en général en quelques mois. Si le cap des premières années est franchi sans hypothyroïdie manifeste, ce n'est souvent qu'à l'occasion d'une infection ou à la puberté que la symptomatologie deviendra évidente. L'observation 27, HEI. Josiane, rapportée page 62, est un exemple de myxœdème révélé à 14 ans, au moment de la puberté.

*
**

En conclusion, la date d'apparition des premiers troubles et le mode de constitution de l'hypothyroïdie dépendent de l'étiologie du myxœdème. L'absence ou le volume plus ou moins grand de tissu thyroïdien est le facteur principal, mais interviennent également la valeur fonctionnelle de ce tissu et l'importance des besoins de l'organisme en hormones.

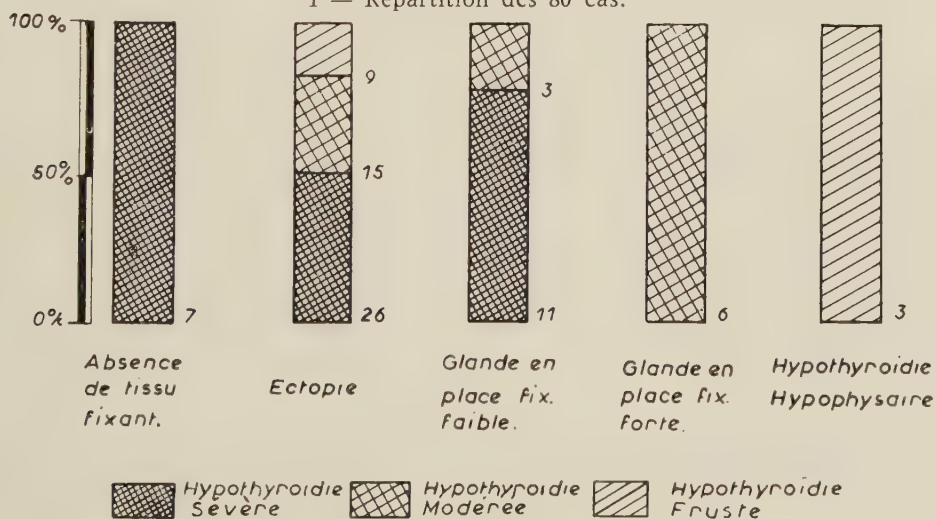
II — ÉTAT

Selon l'importance des troubles à la période d'état, on peut distinguer trois types d'hypothyroïdie : sévère, modérée et fruste.

Les tableaux IX indiquent la répartition des cas selon l'étiologie.

Gravité de l'hypothyroïdie	sévère		modérée	fruste
	précocement	tardivement		
1 — Hypothyroïdie par dysgénésie				
a) Absence de fixation	7 = 100 %			
b) Ectopie	18 = 36 %	8 = 16 %	15 = 30 %	9 = 18 %
	26 = 52 %			
2 — Hypothyroïdie avec glande en place				
a) Fixation faible	11 = 78 %		3 = 22 %	
b) Fixation forte			6 = 100 %	
3 — Hypoth. hypophysaire				3 = 100 %
Total	35 = 45 %	8 = 10 %	24 = 30 %	12 = 15 %
	44 = 55 %			

I — Répartition des 80 cas.



II — Pourcentages.

(Les chiffres à droite des colonnes correspondent aux nombres absolus de cas)

Tableaux IX — Gravité de l'hypothyroïdie selon l'étiologie.

Il apparaît à la lecture de ces tableaux que la gravité de l'hypothyroïdie à la période d'état dépend, en grande partie, de l'étiologie. Nous avons distingué dans la colonne des hypothyroïdies sévères les cas où les signes typiques sont réunis précocement et ceux où ils ne sont rassemblés qu'au bout de plusieurs années. Cette évolution retardée est particulière au groupe des ectopies ; nous reviendrons plus loin sur ce fait.

1) Hypothyroïdie par dysgénésie

a) Absence de fixation :

L'hypothyroïdie est toujours précoce et sévère.

b) Ectopie :

L'intensité de l'hypothyroïdie est variable et toutes les formes cliniques peuvent se rencontrer. Le tableau X permet de montrer dans quelle mesure inter-

Index thyroïdien	Hypothyroïdie sévère		Hypothyroïdie	
	Précocem. ^{ent}	Tardivement	Modérée	Fruste
0. à 0,5	● ⊗	⊗	⊗ ⊗ ⊗	
> 0,5 à 1,0	●	⊗ ○	○	● ○
> 1,0 à 1,5	⊗ ⊗	⊗ ○	○ ○	○
> 1,5 à 2,0		○	⊗ ○	○
> 2,0 à 2,5				
> 2,5 à 3,0				
> 3,0 à 3,5		○		○

● 0 à 2,5 % ⊗ > 2,5 à 5,0 % ○ > 5,0 à 10 % ○ > 10 %

Tableau X — Gravité de l'hypothyroïdie en fonction de l'index thyroïdien et du taux de fixation de l'I 131 dans le groupe des ectopies.

viennent le volume glandulaire et la valeur fonctionnelle du tissu thyroïdien ; la gravité de l'hypothyroïdie de 25 cas d'ectopie est étudiée en fonction de l'index thyroïdien et du taux de fixation maximum de l'iode 131.

Lorsque l'index est faible, l'hypothyroïdie est en général sévère, lorsqu'il est élevé, l'hypothyroïdie est en général modérée ou fruste. Pour un index moyen, compris par exemple entre 1 et 1,5, la répartition dans les colonnes se fait selon le taux de fixation de l'iode 131. Il existe cependant quelques exceptions qui prouvent le rôle d'autres facteurs, difficiles à définir. Notons que l'index thyroïdien normal doit diminuer avec l'âge, alors que les besoins hormonaux augmentent, et que le taux de fixation est un témoin imparfait de la valeur fonctionnelle des restes thyroïdiens.

2) Hypothyroïdie avec glande en place

a) Fixation faible :

L'hypothyroïdie est le plus souvent sévère. Dans les 3 cas de notre série où elle est modérée, le taux de fixation maximum de l'iode 131 est voisin de 20 % c'est-à-dire relativement élevé.

b) Fixation forte :

L'hypothyroïdie est toujours modérée.

3) Hypothyroïdie hypophysaire

L'hypothyroïdie est toujours fruste. Ceci est en accord avec les données classiques (402).

En résumé, certaines étiologies déterminent un tableau clinique particulier : l'hypothyroïdie des groupes « dysgénésie avec absence de fixation » et « glande en place avec fixation faible » est sévère, celle du groupe « glande en place avec fixation forte » est modérée, celle par insuffisance hypophysaire est fruste ; par contre, les tableaux cliniques sont variés dans le groupe « dysgénésie avec ectopie ».

**

Nous avons choisi quelques-unes de nos observations pour illustrer ces différentes formes cliniques.

1 — HYPOTHYROIDIE SÉVÈRE

Comme le traitement entraîne rapidement une amélioration spectaculaire et en particulier une disparition des signes morphologiques, le tableau complet du myxœdème (*) est rare. On le rencontre dans deux circonstances :

- a) avant tout traitement en cas d'hypothyroïdie précoce (fig. 9) ;
- b) lorsque l'absence de traitement a permis à une hypothyroïdie d'abord fruste d'aboutir au grand myxœdème.

a) Avant tout traitement en cas d'hypothyroïdie précoce :

Le tableau du grand myxœdème est classique depuis les descriptions de GULL (167), ORD (308) et CHARCOT (83) chez l'adulte et de BOURNEVILLE (56 - 57 - 58) et MARFAN (275 - 276) chez l'enfant. Il n'est guère utile de le rappeler. Nous apporterons seulement une observation à titre d'exemple :

Obs. 1 — ADA. Christian. Dysgénésie avec absence de tissu fixant.

Accouchement à terme. P. N. : 3,800 kg. Nourri au sein durant 2 mois. Ensuite allaitement mixte, puis lait de vache.

Dès l'âge de 2 mois, chaque biberon est bu en 45 minutes, l'enfant ne prend que 80 g par biberon. Il est constipé.

A 4 mois, le myxœdème est typique : faciès bouffi avec infiltration des paupières, langue énorme, fontanelles larges, peau plissée et jaunâtre, abdomen distendu avec hernie ombilicale, muscles hypertrophiés au niveau des pectoraux, des mollets et des cuisses. Les cris sont rauques et étouffés. L'apathie est complète.

**

Le tableau typique de myxœdème, qui permet un diagnostic facile, a peu d'intérêt. Le médecin devrait être alerté avant que les signes cliniques ne deviennent francs, car un traitement précoce est nécessaire.

(*) Nous réservons le terme de « myxœdème » au tableau clinique franc avec infiltration nette des téguments.

L'intensité des signes morphologiques et celles des signes mentaux ne sont pas toujours parallèles, de même que leurs évolutions sous traitement. L'observation suivante montre qu'un traitement précoce et bien conduit peut ne pas empêcher le développement d'une oligophrénie sévère :

Obs. 7 — ZIP. Francine. Dysgénésie avec absence de tissu fixant.

Grossesse normale. A l'accouchement, liquide amniotique teinté. P. N. : 3,100 kg.

Dès sa naissance, elle présente des signes évidents de myxoédème. Elle boit mal. Sa peau est infiltrée. Les traits sont grossiers. La langue épaisse est proéminente. Il existe une hernie ombilicale. La voix est rauque.

A 1 mois 1/2, le diagnostic est posé. Le traitement est commencé. Il est régulièrement suivi.

A 2 ans 3 mois, une épreuve à l'iode 131 met en évidence une absence de fixation.

A 5 ans 1/2 (P. 16,400 kg, T. 100 cm), il n'y a plus de signes morphologiques. L'âge osseux est de 5 ans. L'âge mental est de 2 ans 3 mois (QI : 40).

**

Par contre, dans l'observation 43, le déficit mental a disparu après traitement, bien que l'hypothyroïdie ait été précoce et sévère :

obs. 43 — PAV. Odile. Dysgénésie avec ectopie.

Accouchement long, mais cri immédiat. P. N. : 3,800 kg. Ictère du 2^e au 15^e jour. Au sein durant 3 mois.

Au cours des premières semaines, on remarque la peau ridée et jaunâtre, l'infiltration de ses téguments, la grosse langue, l'hypertrophie musculaire de ses membres, la hernie ombilicale.

Vers 8 mois, la lenteur de réaction fait porter le diagnostic de myxoédème. L'enfant est traitée par extrait thyroïdien à doses progressives. Elle est régulièrement suivie.

A 6 ans (P. 19,200 kg, T. 104 cm), les signes morphologiques ont disparu. Tout au plus note-t-on une peau cireuse et sèche. L'âge osseux est de 5 ans. L'âge mental est de 5 ans 1/2, soit un QI de 90.

Une épreuve à l'iode 131 met en évidence une glande thyroïde en position linguale.

**

Dans certains cas enfin, le déficit psychique n'est pas entièrement dû à la carence hormonale ; il peut y avoir dissociation entre la sévérité de l'atteinte cérébrale et le caractère modéré de l'hypothyroïdie. L'arriération mentale est alors peu améliorée par l'opothérapie thyroïdienne.

Obs. 23 — FIN. Myriam. Dysgénésie avec ectopie.

Accouchement à terme.

Dès l'âge de 3 mois, elle présente des rythmies de la tête et un nystagmus latéral. Elle est indifférente envers son entourage.

A 6 mois, elle est hospitalisée au Service. Le diagnostic de myxoédème est porté, bien que les signes morphologiques soient discrets. L'âge osseux est de 3 mois. Le retard psycho-moteur est sévère. Un traitement est commencé avec 5 cg d'extrait thyroïdien par jour ; il est suivi durant 3 mois, puis arrêté.

A 11 mois, le faciès bouffi est plus caractéristique. La voix est rauque. Les téguments sont pâles, les muscles hypertrophiés. On prescrit 7 cg d'extrait thyroïdien par jour ; le traitement est ensuite régulièrement suivi.

A 2 ans, une épreuve à l'iode 131 montre une glande thyroïde minuscule en position ectopique hyoïdienne basse.

A 4 ans (P. 12,200 kg, T. 86 cm), l'enfant parle, mais elle est nettement retardée ; son âge mental est de 2 ans.

**

Nous avons choisi à dessein dans les deux derniers cas des observations d'ectopie pour montrer que, l'étiologie étant la même, l'arriération mentale peut être soit totalement liée à l'hypothyroïdie comme dans l'observation 43, soit en partie indépendante d'elle comme dans l'observation 23.

Pour le groupe des myxœdèmes hypophysaires, le problème est différent. Le déficit mental n'est pas proportionnel à l'intensité de l'hypothyroïdie et le traitement thyroïdien n'a que peu d'influence sur les lésions cérébrales.

Nous reprendrons la question du pronostic mental dans notre dernier chapitre où nous ferons état de nos données statistiques. Nous avons voulu seulement indiquer ici que la sévérité initiale de l'hypothyroïdie et l'irréversibilité du déficit mental ne sont pas liées de façon absolue.

b) L'absence de traitement a permis à une hypothyroïdie d'abord fruste d'aboutir au grand myxœdème :

Ce mode évolutif semble particulier au groupe des ectopies (tableau IX). Nous l'avons noté 8 fois (16 % des cas d'ectopie).

L'observation 24, GEO. Monique, rapportée page 44 en est un exemple (fig. 13) :

A 24 ans, cette jeune fille qui n'a été traitée pour myxœdème que de 9 à 12 ans, présente tous les signes du nanisme myxœdémateux historique décrits chez le « pacha de Bicêtre » et cependant le psychisme est à peu près normal.

Une épreuve à l'iode 131 met en évidence une glande thyroïde en position ectopique linguale de faible volume.

La persistance de restes thyroïdiens permet d'expliquer ce mode évolutif : la sécrétion hormonale est d'abord à la limite, puis soit par épuisement, soit par involution, soit en raison de besoins accrus de l'organisme, elle devient nettement insuffisante. Ce mode évolutif ne se rencontre pas dans les autres groupes étiologiques : par exemple, si aucun traitement n'est prescrit, dans le groupe « glande en place — fixation faible », l'hypothyroïdie reste de façon permanente sévère ou modérée, dans le groupe des « myxœdèmes hypophysaires », elle reste fruste ; la sécrétion hormonale, bien que relativement insuffisante, paraît s'accroître chez chaque malade à peu près proportionnellement aux besoins.

2 — HYPOTHYROIDIE MODÉRÉE

L'observation 21, FER. Catherine, est une illustration de cette forme clinique :

Dès l'âge de 3 mois, on remarque la somnolence et l'hypothermie.

A 1 an 11 mois (P. 10,200 kg), elle est adressée au Service pour retard staturo-pondéral et psychique. Les signes d'hypothyroïdie sont modérés : peau sèche et infiltrée, séborrhée des sourcils et du cuir chevelu, aspect grossier mais non typique du visage. Il n'y a pas de hernie ombilicale.

L'âge osseux est de 6 mois. Le point épiphysaire fémoral supérieur est ébauché. L'hyperostose des os de la base du crâne est nette. Elle a 4 dents. Le

retard psychomoteur est évident : l'enfant se tient tout juste assise et s'intéresse peu à l'entourage.

Le taux du cholestérol est de 2,80 g. Une première épreuve à l'iode 131 montre un taux de fixation inférieur à 4 %.

Le traitement est commencé et régulièrement suivi.

A 2 ans 9 mois (P. 12,300 kg, T. 82 cm), la morphologie est normale et l'éveil psychique satisfaisant.

Une nouvelle épreuve à l'iode 131 montre une glande thyroïdienne en position hyoïdienne haute de 2,3 g.

Cette forme modérée d'hypothyroïdie (fig. 11), depuis longtemps reconnue (27 - 61 - 187), était en contradiction avec le dogme de l'athyréose. Elle est celle de tous nos cas d'hypothyroïdie de notre groupe «glande en place — fixation forte» et d'un quart de nos cas de notre groupe «glande en place — fixation faible». Dans notre groupe «dysgénésie avec ectopie», elle correspond à 30 % des observations.

3 — HYPOTHYROIDIE FRUSTE

L'insuffisance thyroïdienne fruste a été individualisée depuis la fin du siècle dernier par JACQUEMET (187), HERTOEGHE (175 - 176), LEOPOLD-LEVI (246) et JANET (189), mais sa fréquence et son extension à des formes où la thyroïde ne semble pas avoir de rôle déterminant ont été exagérées. Les études plus récentes de KERLEY (217) et BUCETA DE BUNO (70) en 1940, MARTEL (278) en 1941, DECOURT (108) en 1947, BERNHEIM (31) en 1955, RIBIER (329) en 1956, puis WILKINS (402), BLOCH-MICHEL (45 - 46) et EDWARDS (121) ont précisé cette forme clinique.

Les méthodes modernes d'investigation de la fonction thyroïdienne permettent d'attribuer, de façon certaine, à une hypothyroïdie des troubles isolés de tout contexte morphologique évocateur. Autrefois, on en était réduit au test thérapeutique (LEOPOLD-LEVI, 246). Les critères biologiques, en particulier la diminution du métabolisme de base, l'élévation du taux du cholestérol et leur normalisation sous l'effet du traitement ont apporté ensuite des arguments précieux, mais ces anomalies sont inconstantes chez l'enfant. Le retard osseux existe dans tous les cas, mais il n'est pas spécifique de l'insuffisance thyroïdienne. La dysgénésie épiphysaire est plus caractéristique, mais n'existe pas dans la totalité des observations.

Actuellement, l'étude du métabolisme iodé renseigne de façon directe sur l'activité fonctionnelle de la glande thyroïde : dosage de l'iode dans le sérum, épreuve de fixation à l'iode radio-actif, cartographie thyroïdienne, tests à la T S H et à la post-hypophyse. A l'aide de toutes ces investigations, on aboutit à une certitude diagnostique que ne fait que confirmer l'épreuve du traitement.

La proportion de ces hypothyroïdies frustes est faible. Nous en possédons 12 observations (15 %). Le tableau IX montre que nous n'en avons rencontrées que dans deux groupes : le groupe des dysgénésies avec ectopie (9 cas) et le groupe des hypothyroïdies hypophysaires (3 cas). Le tableau XI indique la proportion de chaque variété clinique :

1) Dysgénésie avec ectopie :

- retard staturo-pondéral isolé : 1 cas (obs. 32).
- retard psycho-moteur ou mental isolé : 2 cas (obs. 16, 56).
- retard staturo-pondéral et psycho-moteur : 5 cas (obs. 20, 39, 44, 46, 47).
- obésité isolée : 1 cas (obs. 27).

2) Hypothyroïdie hypophysaire :

- retard psycho-moteur isolé : 2 cas (obs. 78, 80).
- retard staturo-pondéral et psycho-moteur : 1 cas (obs. 79).

Tableau XI.

a) Retard staturo-pondéral isolé :

L'origine hypothyroïdienne de certains nanismes est depuis longtemps connue (26 - 108 - 278 - 329 - 402). BLOCH-MICHEL (45) en 1957 a fait le point de la question. DECOURT (110) en 1961 situe la place de l'hypothyroïdie dans l'insuffisance de développement statural.

S'il est précoce, le retard staturo-pondéral se traduit par un aspect dysharmonique avec brachyskélie type BRISSAUD (65). En réalité, ce nanisme, qui peut être harmonieux, est souvent bien différent du myxœdème classique (45). L'observation de la jeune KIN. Simone (obs. 32), résumée page 46, en est un exemple (fig. 14).

b) Retard psycho-moteur ou mental isolé :

Cette forme n'est pas fréquente, aussi ne faut-il invoquer qu'avec prudence une hypothyroïdie à l'origine d'un retard scolaire ou même d'une banale paresse. L'observation 56 montre que si au début le retard psycho-moteur peut être isolé, rapidement apparaissent des symptômes morphologiques :

Obs. 56 — WIN. Claude. Dysgénésie avec ectopie.

Accouchement normal. P. N. : 3,300 kg.

A 1 an (P. 9,300 kg), le développement semble normal ; seul le retard d'apparition des dents inquiète les parents qui consultent un médecin. Celui-ci conclut à un rachitisme. L'absence de signes morphologiques évidents, en dehors d'une grosse langue et d'une hypotonie musculaire, et de troubles digestifs, en particulier de constipation, fait écarter le diagnostic de myxœdème. Tout au plus note-t-on une hypothermie, une pâleur, une discrète cyanose des extrémités et un retard des acquisitions motrices. On demande aux parents de représenter leur fille, ce qu'ils omettent de faire avant l'âge de 1 an 8 mois.

A 1 an, elle se tient debout ; à 1 an 1/2 apparaît la première dent.

A 1 an 8 mois (P. 8,800 kg, T. 69 cm), le même médecin constate des signes évidents d'hypothyroïdie et l'adresse au Service. Depuis 2 mois, cette enfant est anorexique et constipée. Le faciès est évocateur. La langue a augmenté de volume. La peau pâle et réticulée est infiltrée. Les cheveux sont rares. L'hypotonie au niveau des membres et de l'abdomen est toujours importante, mais il n'y a pas de hernie ombilicale.

L'âge osseux est de 3 mois, l'âge mental de 13 mois. Le taux du cholestérol est de 2,78 g.

L'épreuve à l'iode 131 montre que la seule zone fixante se trouve en situation hyoïdienne basse.

L'enfant de l'observation 16 présentait essentiellement une instabilité motrice et des troubles du comportement.

Obs. 16 — CON. Maurice. Dysgénésie avec ectopie.

Grossesse normale. Accouchement au forceps pour une raison inexpliquée. L'enfant naît avec une paralysie faciale droite. P.N. : 3,750 kg.

Les premiers mois s'écoulent sans incidents, mais les acquisitions sont lentes. Du point de vue morphologique, on ne signale qu'une hernie ombilicale. Premiers pas à 1 an 4 mois. Premiers mots à 4 ans.

A 9 ans, un médecin parle d'hypothyroïdie aux parents, mais leur insouciance fait interrompre le traitement au bout de quelques mois.

A 10 ans, il n'y a pas de signes morphologiques nets d'hypothyroïdie. On note quelques mouvements choréiques et des troubles du comportement. Sa lenteur psychique ne l'empêche pas de suivre des classes normales.

L'épreuve à l'iode 131 montre une glande en position ectopique intermédiaire de 8,4 g. Le taux de fixation maximum est de 28 % le 8^e jour.

A 13 ans, bien que le traitement ne soit pas suivi, les performances scolaires sont excellentes, mais le comportement reste instable et puéril.

Ces formes dissociées avec retards staturo-pondéral et psycho-moteur isolés sur lesquelles JANET (189) attirait l'attention dès 1932, sont rares car elles n'existent que lorsque la glande thyroïde fonctionne **à la limite**. L'enfant de l'observation 16, rapportée plus haut, avait une glande ectopique de 8,4 g, c'est-à-dire d'un poids voisin du seuil fixé par MONTGOMERY (286) au delà duquel l'insuffisance hormonale n'apparaît plus cliniquement. D'autre part, comme on hésite souvent à déclencher une série d'examens complexes devant des symptômes, somme toute assez banals, il arrive qu'on passe à côté du diagnostic.

Nous venons de recueillir une observation (*) caractéristique de cette forme d'hypothyroïdie fruste :

NIC. Marthe. Dysgénésie avec ectopie.

Accouchement à terme après une grossesse normale. P. N. : 4 kg. Première dent à 8 mois, premiers pas et premières phrases à 1 an 1/2.

Durant les premières années, le développement est normal ; on note seulement que l'enfant boit lentement ses biberons et qu'elle est fréquemment constipée.

A 8 ans, un médecin consulté au sujet d'une hypotonie abdominale avec hernie ombilicale, suspecte un mégacolon.

A 10 ans, un brusque accès de fièvre fait rechercher une angine et découvrir une tumeur à la base de la langue. Un oto-rhino-laryngologiste propose de pratiquer l'exérèse de ce « fibrome », un second pense à une thyroïde linguale et fait hospitaliser l'enfant.

A 11 ans, elle est examinée au Service. L'aspect général est trapu, mais il n'y a pas de signes morphologiques de myxœdème. Le poids (P. 31 kg) est normal pour son âge, mais la taille (T. 126 cm) est celle d'une fille de 8 ans.

L'enfant nasonne, mais elle n'a aucun trouble de la déglutition. La tumeur est visible à la base de la langue ; elle est rose, arrondie, régulière, du volume d'une cerise.

L'âge osseux est de 8 ans et il existe une dysgénésie au niveau de l'épiphyse supérieure des fémurs. L'âge mental est à peu près normal ; l'enfant suit très bien une classe de septième, mais elle a quelques difficultés en calcul. Ses parents la trouvent plus apathique que son frère. Le taux du cholestérol est de 2,33 gr. Le métabolisme de base est supérieur de 37 % à la normale.

Une épreuve à l'iode 131 montre les taux de fixation suivants :

1 ^{re} heure : 7,3 %	1 ^{er} jour : 19,7 %	5 ^e jour : 16,4 %
6 ^e heure : 10,9 %	4 ^e jour : 20,4 %	

La recherche directionnelle précise que la tumeur linguale est une thyroïde ectopique et qu'il n'y a pas de tissu thyroïdien en position cervicale normale.

Cette observation montre l'association d'une hypothyroïdie dont la symptomatologie est réduite à des périodes de constipation, avec un retard osseux et statural modéré et une certaine lenteur, et d'une tumeur thyroïdienne linguale se manifestant uniquement par un discret nasonnement. Elle intéresse à la fois l'endocrinologue et l'oto-rhino-laryngologiste, mais pour chacun d'entre eux il s'agit d'un **cas limite** ; le volume de la thyroïde est trop important pour que l'hypothyroïdie soit franche et trop petit pour que les troubles tumoraux soient ma-

(*) Cette observation trop récente pour figurer dans notre série est due à l'obligeance du Professeur agrégé WAYOFF.

nifestes. On peut espérer que l'opothérapie freinera l'hypertrophie de la tumeur qui est à craindre dans la période prépubertaire et pubertaire et assurera à l'enfant l'euthyroïdie particulièrement nécessaire à cet âge.

c) Retard staturo-pondéral associé à un retard psycho-moteur :

Cette éventualité est pour nous plus fréquente que les deux précédentes et donc plus caractéristique de l'hypothyroïdie fruste. Nous l'avons notée 5 fois dans le groupe des ectopies et 1 fois dans le groupe des hypothyroïdies hypophysaires.

Dans l'observation 20, les signes morphologiques sont minimes, alors que le retard du développement staturo-pondéral et mental est manifeste.

Obs. 20 — ERA. Evelyne. Dysgénésie avec ectopie.

A 1 an, elle est vue en consultation pour rachitisme. A 17 mois, elle a sa première dent. A 3 ans, elle fait ses premiers pas.

A 3 ans 1/2 (P. 11,750 kg, T. 83 cm), elle est hospitalisée au Service pour frilosité marquée et importante apathie. Le poids et la taille sont nettement inférieure à la normale et correspondent à 2 ans. A l'examen, le rachitisme reste net, mais l'hypothyroïdie est fruste : pâleur, hypotonie abdominale avec circulation collatérale, hypertrophie des masses musculaires des mollets. Cette enfant marche à peine. Le faciès est triste et la mimique pauvre ; elle ne s'intéresse à rien et ne répond pas aux questions.

Le point épiphysaire supérieur du fémur est à peine ébauché ; il est dysgénétique. Le poignet est vide. Le taux du cholestérol est de 3,97 g. Le métabolisme de base est inférieur de 35 % à la normale.

Un traitement par extrait thyroïdien est commencé.

A 8 ans, une épreuve à l'iode 131 met en évidence une glande ectopique en position hyoïdienne haute de 1,4 g.

d) Autres formes d'hypothyroïdie fruste :

Chez le nourrisson, la forme **ictérique**, isolée par AKERREN (2), est étudiée page 36. BERNHEIM (31) a attiré l'attention sur la forme **anémique** thyroïdienne ; nous rapportons page 69 deux observations (obs. 20 et 27) où l'hypothyroïdie était fruste et l'anémie discrète.

Une atteinte **cardio-vasculaire** (39 - 85 - 194 - 299) avec manifestations cliniques est rare chez l'enfant. Nous possédons une observation, où les symptômes cardiaques sont associés à des signes morphologiques discrets :

Obs. 78 — DAL. Jean Luc.

A la naissance, cyanose. L'enfant reste sous oxygène durant deux jours. P.N. : 2,550 kg.

A 3 mois, il est hospitalisé en raison de la persistance de la cyanose. Il fait, à deux reprises, une crise convulsive avec hypertonie, pâleur et révulsion des yeux. On pense soit à une tétanie, soit à une hypertrophie thymique.

A 4 mois (P. 4,400 kg), toujours dyspnéique, il est transféré au Service. A l'examen, on note seulement une discrète protrusion de la langue, mais pas de cyanose. Un cercle blanc irien et une obliquité des axes oculaires font évoquer le mongolisme. Le cri faible monotone, l'apathie prononcée suggèrent le myxœdème.

L'âge osseux est inférieur à trois mois. Le taux du cholestérol est de 1,72 g. L'E. C. G. montre un rythme à 120, un axe semi-vertical, une onde T négative en V8 et un retard focal droit.

Une épreuve à l'iode 131 précise que la glande thyroïde est en place, mais le taux de fixation maximum est de 11 % le 1^{er} jour.

A la fin de ce premier séjour, on soupçonne :

1. — soit une encéphalopathie en raison des crises convulsives et de l'aspect inerte de l'enfant. Une encéphalographie gazeuse montre une atrophie corticale diffuse prédominant dans les régions fronto-pariétales ;

2. — soit un myxoédème débutant à cause de la grosse langue, de l'apathie et de l'hypofixation au cours de l'épreuve à l'iode radio-actif ;

3. — soit une fibro-élastose cardiaque en raison de la dyspnée, d'un gros cœur avec hypertrophie du ventricule gauche à la radio et d'un axe semi-vertical à l'E.C.G..

Pour vérifier s'il s'agit d'une hypothyroïdie secondaire à une insuffisance hypophysaire, on prescrit de la thyroestimuline.

A 5 mois 1/2, les signes morphologiques sont moins accentués. L'enfant tient à peine sa tête ; il ne s'intéresse pas à l'entourage et n'entend pas.

A la radio, le cœur reste hypertrophié avec gros ventricule gauche.

Une nouvelle épreuve à l'iode 131 montre que le T.S.H. a effectivement stimulé la glande puisque le taux de fixation le 1^{er} jour a plus que doublé par rapport à la précédente épreuve.

Un traitement par extrait thyroïdien est commencé.

A 1 an 8 mois (P. 10 kg), on reste frappé par le faciès mongoloïde. L'examen cardiaque est normal et le diagnostic de fibro-élastose est écarté. L'E. C. G. montre un rythme à 138 ; l'axe n'a pas changé ; l'onde T est franchement positive en V8. Le retard focal droit persiste.

L'amélioration des troubles sous opothérapie permet de conclure qu'ils sont dus à l'hypothyroïdie.

**

Les formes se traduisant uniquement par une atteinte cardio-vasculaire ou un syndrome d'anasarque, décrites chez l'adulte (128), n'ont jamais été rencontrées chez l'enfant. ISAAC-GEORGES (185) a rapporté un cas de péricardite et de pleurésie médiastinale chez un nourrisson de 11 mois, mais le myxoédème était franc.

**

Nous avons une observation curieuse où l'hypothyroïdie s'est révélée par une obésité isolée :

Obs. 27 — HEI. Josiane. Dysgénésie avec ectopie.

Accouchement à terme, normal. P.N. : 4 kg. Pas d'ictère néonatal.

Durant les premières années, on note seulement la constipation et l'apathie. Son développement physique et psychique est normal ; elle serait plus intelligente que son frère et sa sœur. A 14 ans, elle passe avec succès son certificat d'études primaires.

A 12 ans (P. 54 kg, T. 130 cm), elle se plaint de dyspnée. Puis, elle est hospitalisée au Service de Dermatologie pour psoriasis. On est frappé par son obésité prédominant au niveau du visage et du tronc. Ses parents sont obèses et toute la famille est boulimique. L'examen général est normal.

L'âge osseux et l'âge mental sont normaux. L'enquête endocrinienne montre un métabolisme de base supérieur de 3 % à la normale, un taux de F.S.H. inférieur à 3 unités-rat correspondant à la période prépubertaire, un taux d'élimination urinaire des 17 cétostéroïdes de 5,5 mg et des 17 hydroxystéroïdes de 3,8 mg par jour. Le taux du cholestérol est de 2,82 g.

L'obésité est attribuée à des facteurs héréditaires et nutritionnels et on se borne à donner des conseils diététiques.

A 13 ans, elle est réhospitalisée pour reprise du psoriasis. L'obésité n'est pas modifiée.

A 14 ans (P. 66 kg, T. 139 cm), l'obésité s'est aggravée et le psoriasis persiste. La morphologie est courte et trapue. La peau n'est pas infiltrée. Cette jeune fille ne signale ni frilosité, ni hypothermie. La langue est normale. Les cheveux et les sourcils sont secs mais bien fournis. Le transit digestif est normal. Elle n'est pas réglée.

L'âge osseux est de 12 ans. L'âge mental est normal. L'enquête endocrinienne donne des résultats nettement différents des précédents, en particulier le métabolisme de base est inférieur de 23 % à la normale et le taux du cholestérol est passé à 4,08 g.

Une épreuve à l'iode 131 met en évidence une glande thyroïde en position ectopique du type lingual haut.

Un traitement par extrait thyroïdien est prescrit.

A 15 ans (P. 55,200 kg, T. 139 cm), l'amélioration est importante. L'obésité a régressé. Le teint est coloré. La vivacité est plus grande.

L'âge osseux est de 13 ans. L'âge mental est normal. Le métabolisme de base est supérieur de 27 % à la normale. Le taux du cholestérol est de 2,15 g.

*
**

Les rapports de l'hypothyroïdie infantile et de l'obésité ne sont pas clairement définis. Nous passons sur la confusion clinique possible avec l'infiltration tégumentaire et la pseudo-hypertrophie musculaire de DEBRE-SEMELAIN (104 - 107 - 116 - 145 - 177).

Nous empruntons à JUILLARD (203 - 204), qui a longuement étudié cette question, l'essentiel de son argumentation. VON NOORDEN (301) a, le premier, parlé de l'association du myxœdème avec une surcharge adipeuse. Or AZERAD (19), citant PLUMMER, note qu'on ne trouve un excès pondéral modeste que chez 5 % des hypothyroïdiens. CONN (92) partage cette opinion.

Contrairement à ce qu'on trouve chez l'enfant hypothyroïdien, l'enfant obèse a une taille au-dessus de la normale et un développement psychique satisfaisant ; ses noyaux d'ossification apparaissent souvent précocement, son métabolisme de base et son taux de cholestérol sont normaux (68). Le traitement opothérapique ne provoque d'amaigrissement que si l'on associe un régime hypocalorique. ADLERSBERG (1), sur une grande série d'obèses, a remarqué que l'amaigrissement est plus marqué lorsqu'on prescrit uniquement le régime sans y ajouter d'extrait thyroïdien dont l'action est anabolisante.

MAC KAY et SHERRIL (266) ont constaté que la thyroïdectomie chez le rat inhibe le stockage des graisses dans l'organisme. DURNHAM (120) a démontré, en pratiquant une épreuve de fixation à l'iode radio-actif chez 56 individus présentant des états pathologiques variés (obésité, maigreur, mongolisme, etc.) que, chez l'obèse, le taux de fixation est normal. Et JUILLARD conclut avec AZERAD (19) que l'hypothyroïdie en soi n'est pas une cause d'obésité.

Dans notre observation 27, l'obésité et l'hypothyroïdie semblent pourtant liées de façon étroite comme le prouvent le parallélisme entre leur apparition, leur évolution et leur régression sous traitement, même si on fait la part de la prédisposition familiale et du facteur pubertaire. Nous ignorons les raisons de cette association ; l'hypothèse de CARLI (74) invoquant une lésion hypothalamo-diencéphalo-hypophysaire à l'origine des deux syndromes n'est pas démontrée. Chez notre malade, l'hypothyroïdie est, à coup sûr, liée à l'ectopie et non à la déficience de la T S H.

En conclusion, nous soulignerons la rareté de ces formes frustes. En présence d'un symptôme isolé tel que retard staturo-pondéral ou psycho-moteur, il faut savoir rechercher les petits signes d'hypothyroïdie, exceptionnellement absents (cf page 49), et ne pas attendre que le tableau classique soit constitué pour entreprendre les examens biologiques qui affirmeront le diagnostic.

L'hypothyroïdie fruste est la forme clinique habituelle de l'insuffisance thyroïdienne d'origine hypophysaire ; en dehors de cette étiologie, elle correspond en général à une ectopie thyroïdienne et sa pathogénie est alors facile à comprendre. Il faut en rapprocher le syndrome de « faible réserve thyroïdienne » de JEFFERIES (193), caractérisé par un taux normal de fixation de l'iode par la glande, et une absence de réponse au test à la T S H dont le résultat est normalement la mise en liberté d'hormone thyroïdienne de réserve et très peu la formation d'hormone néo-fabriquée. A l'origine de ce syndrome, il nous semble préférable, plutôt que de faire intervenir l'hypothèse d'une thyroïdite ou d'un hypopituitarisme (ALBEAUX-FERNET, 6) de rechercher d'abord une ectopie comme le suggère JEFFERIES.

CHAPITRE III

CRITÈRES RADIOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES DU DIAGNOSTIC

Le diagnostic clinique de myxœdème est facile dans les formes sévères et modérées. A la période de début et dans les formes frustes, il faut le secours de la radiologie et du laboratoire. Après avoir passé en revue les principaux examens et épreuves, nous confronterons nos résultats avec les données classiques.

I — RADIOLOGIE

1 — MATURATION OSSEUSE

Le développement osseux est toujours retardé dans le myxœdème (283 - 339 - 383 - 402). Pour SHELTON (352), il y a une exception si l'hypothyroïdie est récente. WILKINS (402) remarque qu'après 4 ans peu de nouveaux points apparaissent chez le sujet normal ; c'est pourquoi le retard de maturation peut n'être décelé que tardivement.

Nous avons utilisé pour déterminer l'âge osseux les critères de LELONG (239) et JEANNERET (192) en analysant, avant 4 ans, les centres d'ossification du poignet et de la main, et, après 4 ans, ceux du coude ou du poignet. Pour l'étude de la date d'apparition des centres d'ossification du membre inférieur, nous nous sommes reportés aux tableaux de WILKINS (402).

Pour 36 enfants, l'âge osseux a été calculé en même temps que le diagnostic de myxœdème était porté : dans tous les cas il était franchement retardé. Pour 13 enfants, le diagnostic avait été suspecté et un traitement commencé avant l'admission au Service pour examens complémentaires : dans tous les cas, l'âge osseux restait retardé.

Il n'y a pas de différence significative, en ce qui concerne le degré de retard osseux, entre les différentes catégories d'hypothyroïdies. Il n'existe pas non plus de corrélation entre la sévérité de l'hypothyroïdie et le degré du retard osseux :

dans 5 observations, l'hypothyroïdie était fruste au moment du premier examen, mais le retard de maturation permettait de suspecter le diagnostic (tableau XII) :

N° de l'observation	Age au moment du diagnostic	Age osseux
78	4 mois	poignet vide
56	1 an 8 mois	3 mois
20	3 ans 1/2	poignet vide
32	7 ans	2 ans 1/2
27	14 ans	11 ans

Tableau XII.

Ainsi le retard de maturation osseuse est un argument diagnostique de premier ordre en raison de son caractère constant, même dans les formes frustes. Il n'est pourtant pas spécifique de l'hypothyroïdie. On le rencontre dans le nanisme hypophysaire sans déficience thyroïdienne et dans les hypotrophies nutritionnelles, métaboliques ou malformatives. Dans certains cas, sa cause demeure inconnue (283). Cependant, dans l'hypothyroïdie, ce retard est global et il est plus accentué que dans aucune autre maladie (339). Il est surtout le seul à être sensible à l'opothérapie thyroïdienne.

Nous avons calculé le rapport âge osseux sur âge statural chez 37 de nos malades avant que le traitement du myxœdème n'ait été commencé. Chez 34 d'entre eux, il était inférieur à l'unité. Dans 2 cas d'hypothyroïdie fruste (obs. 27 et 39), il était légèrement supérieur à 1. Dans 1 cas d'hypothyroïdie sévère (obs. 62), il était voisin de 1. MEGEVAND (283), sur une série de 14 observations de myxœdémateux, a noté également 2 cas où ce rapport était supérieur à 1 et 1 cas où il était voisin de 1.

Il est permis d'ériger en règle que dans l'hypothyroïdie, avec de rares exceptions, le rapport âge osseux sur âge statural est inférieur à l'unité. Cette règle s'applique à la plupart de nos cas d'hypothyroïdie fruste (6 fois sur 8) ; elle est par conséquent utile quand le diagnostic clinique est difficile.

2 — DYSGÉNÉSIE ÉPIPHYSAIRE

L'aspect irrégulier de l'ossification des cartilages épiphysaires des os longs est un des signes les plus caractéristiques de l'hypothyroïdie. Après LANGHANS (230) en 1897 et LOOSER (255 - 256) en 1929, REILLY (325), CORYN (96), WILKINS (401), ERNOULD (131), ROYER (339), VANDENDORP (383) et MEGEVAND (283) en ont précisé les divers aspects. Cette dysgénésie n'atteint que les épiphyses dont l'ossification a été retardée par la survenue de l'hypothyroïdie. La calcification se fait par de multiples points irrégulièrement répartis dans le cartilage épiphysaire. Chaque point, à contours irréguliers et d'opacité non homogène, s'accroît indépendamment et finit par fusionner avec les autres en un centre unique.

On peut rapprocher de cette dysgénésie l'aspect en **double cerclage** de certains points d'ossification du carpe et surtout du tarse (243). ROYER (357) vient de rappeler que la métaphyse peut être également touchée par le processus dysgénétique ; il signale aussi des images de périostose localisée chez des myxœdémateux.

Normalement, certains centres épiphysaires peuvent avoir un aspect fragmenté au moment de leur maturation osseuse, mais leur date d'apparition n'est pas

retardée. Le diagnostic avec l'**ostéochondrite déformante** et la **chondrodystrophie calcifiante congénitale** est également difficile sur les clichés radiographiques. Seuls le contexte évolutif et l'inefficacité du traitement thyroïdien permettent de distinguer ces affections (283).

La dysgénésie épiphysaire est mise en évidence dans la majorité des cas (339) si elle est recherchée de façon systématique au niveau des différentes régions. Nous l'avons notée chez 18 de nos malades au niveau d'une ou plusieurs épiphyses, mais, à ce point de vue, notre enquête est incomplète.

Dans 8 cas l'hypothyroïdie était sévère, dans 8 autres cas elle était modérée et dans 2 cas elle était fruste ; la dysgénésie n'est donc pas un signe de gravité. MEGEVAND (283) souligne que cette anomalie de la calcification traduit l'existence d'une certaine activité thyroïdienne. WILKINS (402) avait déjà remarqué que tous les centres apparaissant sous traitement sont dysgénétiques jusqu'à ce que l'âge osseux rejoigne l'âge chronologique.

Comme on pouvait s'y attendre, la dysgénésie est particulièrement fréquente dans le groupe des ectopies (11 fois) et dans le groupe avec « glande en place et fixation élevée » (4 fois). Dans le groupe avec « absence de tissu fixant », nous ne l'avons notée qu'une fois (obs. 4) au niveau de l'épiphyse fémorale inférieure.

Les altérations vertébrales avec cyphose et déformations du corps des vertèbres L2-L3 (11 - 12 - 14 - 132 - 345 - 367 - 368) et la ballonnisation de la selle turcique (100 - 339) sont rares. La densification du squelette cranio-facial (131 - 291) est plus fréquente ; dans 27 de nos observations, elle était discrète, mais nous n'avons jamais rencontré d'ostéopétrose aussi nette que celle décrite par JEUNE (195 - 196 - 197), BRETON (62) et MEGEVAND (283).

II — BIOLOGIE

Nous traiterons dans un paragraphe séparé le métabolisme de l'iode et des hormones thyroïdiennes. Ici nous n'envisagerons que certains éléments du syndrome biologique : l'anémie, l'élévation du taux du cholestérol, l'abaissement du métabolisme de base, en excluant ceux pour lesquels nous ne pouvons pas apporter de documents personnels complets, comme le métabolisme créatine-créatinine ou le métabolisme phospho-calcique.

1 — ANÉMIE

L'anémie hypothyroïdienne est classique depuis CHARCOT (83), KOCHER (222), HORSLEY (180) et LEBRETON (236) ; elle a suscité de nombreux travaux qui concernent, en général, le myxœdème de l'adulte (5 - 105 - 112 - 134 - 247 - 307 - 389). Les études consacrées au myxœdème de l'enfant sont rares. Citons celles de NYIRI (306), UZAN (381), LOWREY (257) et BERNARD (30).

Sa fréquence est discutée ; les chiffres habituellement cités se rapportent à des séries d'adultes : 60 % des cas pour LERMANN (250), 44 % pour SHARPE (350). LOWREY (257), sur une série de 49 enfants, note l'anémie une fois sur deux.

Nous avons trouvé, avant tout traitement, sur un total de 38 malades étudiés du point de vue hématologique :

- 23 fois (67 %) un taux de globules rouges inférieur à 4.000.000 ;
- 19 fois (52 %) un taux inférieur à 3.500.000 ;
- 8 fois (22 %) un taux inférieur à 3.000.000 ;
- 1 fois (obs. 60) un taux de 2.120.000.

Il n'y a pas de rapport net entre gravité de l'hypothyroïdie et taux des globules rouges : dans les 23 cas où on notait un taux inférieur à 4.000.000, il y avait 15 hypothyroïdies sévères, 6 hypothyroïdies modérées et 2 hypothyroïdies frustes, c'est-à-dire une répartition rappelant celle de notre tableau IX, page 53 où nous avons classé nos observations selon l'importance de l'insuffisance thyroïdienne ; dans les 8 cas où existait un taux inférieur à 3.000.000, il y avait 6 hypothyroïdies sévères et 2 modérées.

L'apparition de cette anémie ou son degré ne dépend pas de l'âge : l'échelle des âges de nos malades dont le taux des globules rouges est inférieur à 3.500.000 va de 3 mois 1/2 à 14 ans.

Sur nos 23 cas d'anémie, la valeur globulaire est comprise 17 fois (74 %) entre 0,90 et 1, elle est supérieure à l'unité 4 fois (17 %) et inférieure à 0,90 2 fois (9 %). Nos taux extrêmes sont de 0,88 pour un chiffre de globules rouges de 3.300.000 et de 1,05 pour un chiffre de 2.840.000. On peut donc considérer l'anémie hypothyroïdienne de l'enfant comme normalement isochrome. Les types hyperchrome et hypochrome rencontrés chez l'adulte semblent exceptionnels.

Nous avons dosé le fer sérique dans 7 cas (tableau XIII) :

N° de l'observation	Age	Fer sérique pour 100 cm ³	Nombre de G.R. par mm ³	Valeur globulaire
33	11 mois	55 γ	3.000.000	1
51	11 mois	70 -	2.650.000	0,94
11	11 mois	75 -	2.650.000	0,96
37	3 mois 1/2	100 -	3.000.000	0,91
2	11 mois	100 -	3.350.000	0,98
41	4 mois	120 -	3.250.000	0,96
71	1 mois	180 -	4.600.000	0,98

Tableau XIII.

Nous n'avons pas trouvé d'hypersidérémie comme LEMAIRE (244) chez l'adulte. Le taux du fer sérique chez l'enfant est, pour nous, soit normal, soit, le plus souvent, discrètement abaissé. Ces résultats fragmentaires ne permettent aucune considération pathogénique ; en réalité, le mécanisme de production de l'anémie hypothyroïdienne de l'enfant reste obscure.

BERNHEIM (31) a isolé une **forme anémique** d'hypothyroïdie. Dans deux de nos observations, nous avons l'association d'une insuffisance thyroïdienne fruste et d'une anémie modérée :

Obs. 20 — ERA Evelyne (citée page 61).

A 3 ans 1/2, découverte d'une hypothyroïdie fruste.

La numération globulaire montre une anémie discrète : G.R. : 3.890.000 ; G.B. : 8.300 ; V.G. : 1,02.

Le traitement est commencé.

A 8 ans (P. 23,750 kg, T. 124 cm), le développement staturo-pondéral est normal. Il n'y a pas de signes morphologiques d'hypothyroïdie. Le retard mental est modéré.

L'anémie a disparu : G.R. : 4.460.000 ; G.B. : 6.000 ; V.G. : 1,04.

Une épreuve à l'iode 131 met en évidence une glande ectopique en position hyoïdienne haute.

*

**

Obs. 27 — HEI. Josiane (citée page 62).

A 12 ans, apparition d'une obésité.

A 14 ans, l'obésité aggravée s'accompagne de signes frustes d'hypothyroïdie.

Le taux du cholestérol est de 4,08 g. Le métabolisme de base est inférieur de 23 % à la normale. L'anémie est modérée : G.R. : 3.650.000 ; V.G. : 0,95.

Une épreuve à l'iode 131 met en évidence une ectopie thyroïdienne en position linguale. L'opothérapie est commencée.

A 15 ans (P. 55,200 kg, T. 139 cm), l'amélioration est importante. L'obésité a régressé. Le teint est coloré. La vivacité de cette jeune fille est plus grande.

Le taux du cholestérol est de 2,15 g. Le métabolisme de base est supérieur de 27 % à la normale. L'anémie a disparu : G.R. : 4.460.000 ; V.G. : 0,99.

Il est difficile de ranger ces deux observations dans les formes anémiques pures, car dans les deux cas existent, associés à l'anémie, soit un retard pondéro-statural et psycho-moteur (obs. 20), soit une obésité (obs. 27). Devant une anémie crypto-génétique de l'enfant, contrairement à ce qui est classique chez l'adulte, le diagnostic d'insuffisance thyroïdienne ne doit être envisagé qu'avec prudence en l'absence de tout contexte clinique.

2 — ÉLEVATION DE LA CHOLESTÉROLÉMIE

L'élévation du taux du cholestérol au cours du myxœdème a été signalée en 1922 par EPSTEIN (124) chez l'adulte et en 1935 par LESNE (253) chez l'enfant. Mais ce signe est inconstant : chez 8 crétins MAN (271) n'a observé que 3 fois un taux nettement élevé.

Nous avons dosé le cholestérol avant traitement chez 37 de nos malades. Les résultats sont nettement différents selon que l'enfant a moins ou plus d'un an.

a) En dessous d'un an (24 cas)

Le taux du cholestérol est variable : il peut être élevé ou normal et il ne dépend pas de l'intensité de l'hypothyroïdie comme l'indique le tableau XIV.

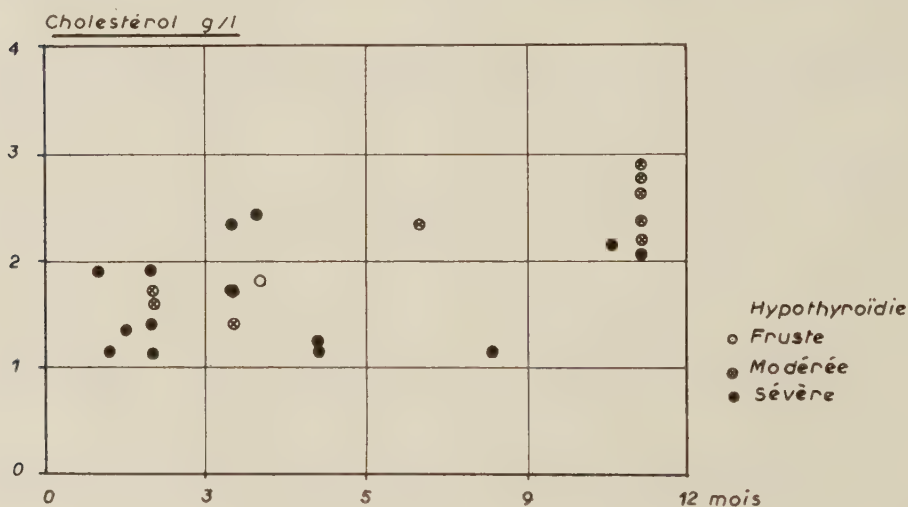


Tableau XIV — Taux du cholestérol en fonction de l'âge et de l'intensité de l'hypothyroïdie (en dessous de 1 an)

b) Au dessus d'un an (13 cas)

Le taux du cholestérol est, dans la quasi-totalité des cas, supérieur à 2 g ; nous n'avons qu'une exception :

Obs. 32. — KIN. Simone. — 16 ans, hypothyroïdie fruste ; cholestérolémie à 1,90 g.

Le tableau XV montre que l'élévation de la cholestérolémie n'est pas parallèle à l'intensité de l'hypothyroïdie.

Nous n'avons pas trouvé de variations significatives de la cholestérolémie en fonction de l'étiologie de l'hypothyroïdie.

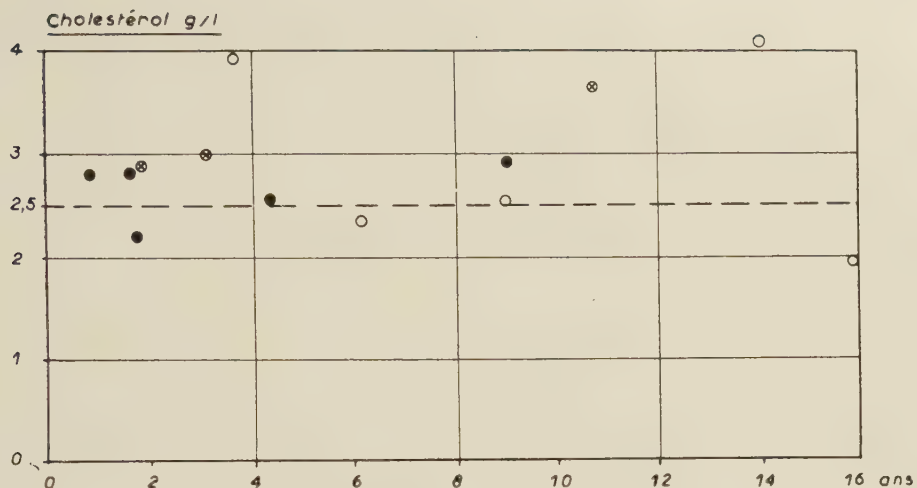


Tableau XV — Taux de la cholestérolémie
en fonction de l'âge et de l'intensité de l'hypothyroïdie
(au dessus de 1 an)

WILKINS (402) note qu'avant 2 ans le taux du cholestérol est souvent normal chez l'hypothyroïdien. Pour nous, l'âge seuil est aux environs de 1 an ; en effet, au-dessus de 10 mois (tableau XIV) ce taux est presque toujours supérieur à 2 g. chez nos malades.

La cholestérolémie varie normalement chez l'enfant entre 1,25 et 2,25 g. par litre (403). Toute hypercholestérolémie doit donc être interprétée ; pourtant, si elle est supérieure à 2,5 g. et si on a éliminé un diabète, une néphrose et une affection hépatique ou métabolique, le diagnostic d'hypothyroïdie est probable. Ce diagnostic peut être confirmé par une injection intramusculaire de 2 à 5 mg. de thyroxine (WILKINS, 407) qui fait chuter, de façon importante et durable, le taux de cholestérol. Si un traitement est commencé, l'interruption de celui-ci sera suivie d'une élévation rapide de ce taux.

Dans les 9 cas où le cholestérol estérifié a été dosé, nous avons trouvé des rapports d'estérification variant de 0,50 à 0,85. FLEISCHMANN (138), par la méthode des bilans, a démontré que la cholestérolémie élevée de l'hypothyroïdie est apparemment due à sa mobilisation à partir de réserves et non à une modification dans son absorption, sa synthèse ou sa destruction.

3 — ABAISSMENT DU MÉTABOLISME BASAL

La détermination du métabolisme de base (M. B.) est infidèle dans le diagnostic de l'hyperthyroïdie de l'enfant (44 - 403 - 407) : d'un point de vue théorique, les standards usuels (40 - 52 - 188 - 371 - 390) s'appliquent difficilement à l'enfant (66 - 390) et, d'un point de vue pratique, une coopération correcte est rarement obtenue, surtout dans le très jeune âge.

Cependant SHELTON (352), avec la méthode en chambre close ou la méthode ouverte, note un abaissement constant du M. B. de l'ordre de 20 à 40 % chez les enfants hypothyroïdiens. WILKINS (405 - 406) et FLEISCHMANN (138) soulignent une interrelation étroite entre métabolisme de base et cholestérolémie.

Chez 9 malades, nous avons mesuré le M. B. 6 fois avant tout traitement et 3 fois après un début de traitement. Nos résultats sont réunis dans les tableaux XVI et XVII :

N° de l'observation	Age	Gravité de l'hypothyroïdie	M. B.
20	3 ans 1/2	fruste	— 55 %
50	9 ans	sévère	+ 19 %
27	14 ans	fruste	— 23 %
32	16 ans	fruste	+ 3 %
24	24 ans	sévère	— 18 %
44	29 ans	fruste	+ 3 %

Tableau XVI — Métabolisme basal avant traitement.

N° de l'observation	Age	Gravité de l'hypothyroïdie	M. B.
61	6 ans	sévère	— 20 %
9	8 ans	modérée	— 8 %
31	8 ans	sévère	— 25 %

Tableau XVII — Métabolisme basal après un début de traitement.

Nos résultats sont fragmentaires, mais ils montrent l'irrégularité des réponses à cette épreuve à laquelle nous avons renoncé. L'observation 50 est un exemple d'hypothyroïdie sévère avec élévation paradoxale du M. B.

**

En résumé, la radiologie apporte pour le diagnostic de l'hypothyroïdie de l'enfant deux arguments de valeur : le retard osseux qui est presque constant, avec un rapport âge osseux sur âge statural généralement inférieur à l'unité, et la dysgénésie épiphysaire thyro-sensible qui est spécifique.

Les examens biologiques courants sont d'interprétation plus difficile : l'anémie normochrome est inconstante, la cholestérolémie est variable avant un an et son élévation après un an peut être modérée ; enfin le métabolisme basal, difficile à mesurer chez l'enfant, n'est pas toujours nettement abaissé.

Seules l'étude du métabolisme de l'iode et les épreuves à l'iode radio-actif permettent d'affirmer le diagnostic d'hypothyroïdie à la phase de début et dans les formes frustes.

III — MÉTABOLISME DE L'IODE

1 — DÉFINITIONS

La glande thyroïde extrait du courant sanguin l'iode sous forme ionique (I^-) et le concentre dans son parenchyme. A l'état normal, l'iode (I^-) capté par la thyroïde est oxydé (I) pour entrer dans la chaîne de synthèse des hormones thyroïdiennes. Ces hormones sont mises en réserve ou relancées dans la circulation selon des modalités complexes (89 - 139 - 209 - 279 - 319).

La mesure des hormones circulantes est délicate. On se contente, en pratique, d'une mesure plus grossière, celle de « l'iode lié aux protéines ». La précipitation se fait en général par l'acide trichloracétique. L'iode précipité avec les protéines sériques ou **protein-bound-iodine** (P B I 127) comprend à côté des hormones thyroïdiennes ayant une activité biologique définie, de nombreux autres composés organiques dont quelques-uns seulement sont isolés. L'extrait butanolique du sérum ou **butanol-extractable-iodine** (B E I) ne renferme à peu près que de la thyroxine et de la tri-iodothyronine. Cependant, comme le taux du B E I n'est, dans les conditions normales, inférieur que de 0,5 gamma environ pour 100 cm³ de sérum au taux de P B I, le dosage de celui-ci est suffisant pour le diagnostic des dys-thyréoses. Ce n'est que s'il y a eu apport exogène d'iode qu'il est préférable de doser le B E I, car, contrairement au P B I, son taux n'en est pas affecté (94 - 272). Nous avons fait effectuer une dizaine de dosages de P B I 127 dans un laboratoire privé ; les résultats obtenus sont insuffisamment nombreux et trop discordants pour que nous en fassions usage.

L'introduction des traceurs radio-actifs de l'iode a complètement transformé les méthodes d'examen de la fonction thyroïdienne en permettant une étude dynamique. Nous n'avons utilisé dans ce travail que l'iode 131 (210). Deux sortes d'examens sont possibles ; ils intéressent la glande thyroïde et le sang circulant.

a) La glande thyroïde

Après administration d'une dose connue d'iode radio-actif (I 131), on mesure d'abord la proportion d'isotope fixé dans la thyroïde. Toutes corrections faites, le taux ainsi déterminé varie en fonction du temps. La **courbe de fixation** est tracée à l'aide des mesures discontinues réalisées à la 1^{re} heure, 4^e heure, 6^e heure, au 1^{er} jour, 2^e jour, puis tous les 2 jours pendant 6 à 10 jours. Cette courbe met en évidence la rapidité de fixation et celle de libération de l'iode 131 par la glande thyroïde. Son sommet donne le **taux maximum de fixation**. Ce taux n'est en réalité que le « taux mesuré le plus élevé », car nous sommes dans l'impossibilité de faire l'enregistrement continu sur 24 à 48 heures, indispensable, en théorie, pour obtenir le taux maximum réel.

La seconde partie de la courbe de fixation renseigne sur la fuite iodée et permet de calculer la **période biologique** (P. B.) qui est le temps nécessaire pour que diminue de moitié, par l'effet des seuls mécanismes biologiques, une certaine quantité d'iode stockée dans la glande thyroïde à un moment donné (212). On pose en principe pour le calcul de la période biologique que cette seconde partie

de la courbe est une exponentielle ; comme en réalité elle ne l'est de manière stricte que si la fuite est rapide, on ne doit attribuer à nos résultats de P. B. qu'une valeur relative.

b) Le sang

Au bout d'un certain temps, une fraction de la radio-activité se trouve liée aux protéines et la mesure du P B I 131 (calculé en pourcentage de la dose administrée pour un litre de plasma) permet d'évaluer la capacité de la glande à produire et à libérer les hormones. Nous avons calculé aussi l'**index de conversion** qui précise l'utilisation iodée. Cet index, que nous avons mesuré à la 24^e heure, correspond au rapport du P B I 131 sur l'iode 131 total.

**

En résumé, la fonction thyroïdienne a été explorée de façon dynamique à l'aide de l'iode 131 : par le taux maximum mesuré et la courbe de fixation nous avons été renseignés sur la captation thyroïdienne de l'iode ; par la mesure de la période biologique, le dosage du P B I 131, le calcul de l'index de conversion, nous avons pu apprécier le fonctionnement thyroïdien.

2 — RÉSULTATS

1) TAUX MAXIMUM DE FIXATION DE L'IODE 131

Le sommet de la courbe de fixation de l'iode 131 définit le **taux maximum de fixation**. Ce taux n'est en réalité, comme nous l'avons dit, que le taux maximum mesuré. En cas d'euthyroidie, il est d'environ 40 %. Il n'a de valeur dans le diagnostic des hypothyroïdies que s'il n'y a eu aucun apport exogène préalable d'iode et si tout traitement thyroïdien a été interrompu depuis au moins deux mois. Ce taux maximum est atteint en général le 1^{er} jour, mais peut être atteint précocement dès la 5^e heure ou plus tardivement le 2^e ou le 3^e jour, ou même le 8^e jour (obs. 16). Cette date dépend de l'allure de la courbe de fixation. Nous ne tenons pas compte du taux de fixation calculé à la 1^{re} ou à la 2^e heure, car il persiste des traces de l'iode absorbé dans les replis pharyngiens, et les glandes salivaires peuvent déjà en contenir (294 - 385).

Dans notre Tableau Général, nous donnons le détail de nos résultats qui varient selon l'étiologie de l'hypothyroïdie.

1 — Hypothyroïdie par dysgénésie

a) Absence de tissu fixant :

Dans tous les cas, le taux maximum de fixation ne dépasse pas en général 1 % pour les doses données, ce qui représente la limite de sensibilité de nos appareils (cf page 16).

b) Ectopie :

Le taux varie de 1 à 28 %. L'observation 55 est une exception : malgré le taux de 0,4 %, nous avons pu affirmer la présence de restes minuscules en position linguale. Il s'agit d'un **cas frontière** avec le groupe précédent.

Les tableaux XVIII et XIX montrent que, dans la règle, plus le taux maximum de fixation est bas, plus les signes cliniques d'hypothyroïdie sont intenses.

Dans 3 cas d'hypothyroïdie fruste, le taux est inférieur à 10 %. Il s'agissait soit de jeunes enfants dont l'hypothyroïdie avait été traitée peu de temps après l'apparition des premiers signes (obs. 20 et 56), soit d'une malade de 29 ans (obs. 44) dont l'hypothyroïdie congénitale avait été diagnostiquée tardivement et qui avait pu recevoir de l'iode auparavant.

Taux maximum
de fixation

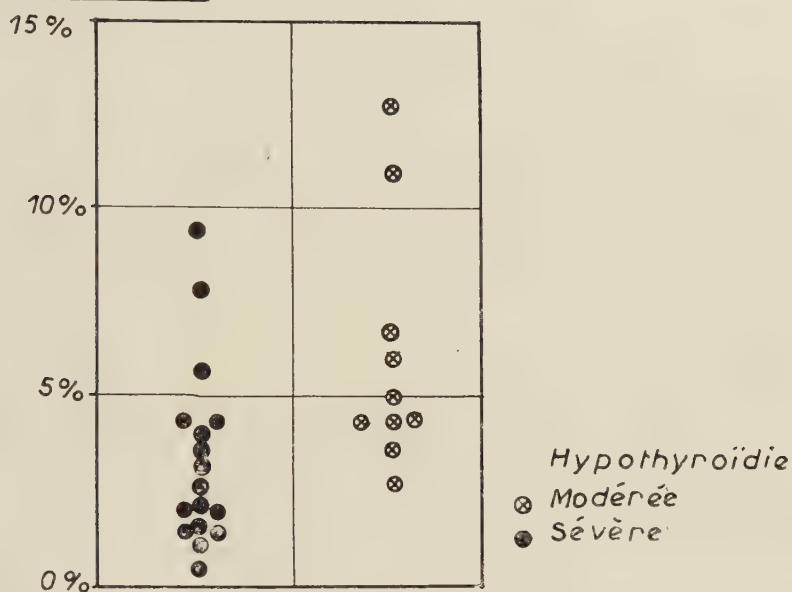


Tableau XVIII — Taux maximum de fixation dans 27 cas d'ectopie où l'épreuve a été faite avant l'âge de 6 mois.

Taux maximum
de fixation

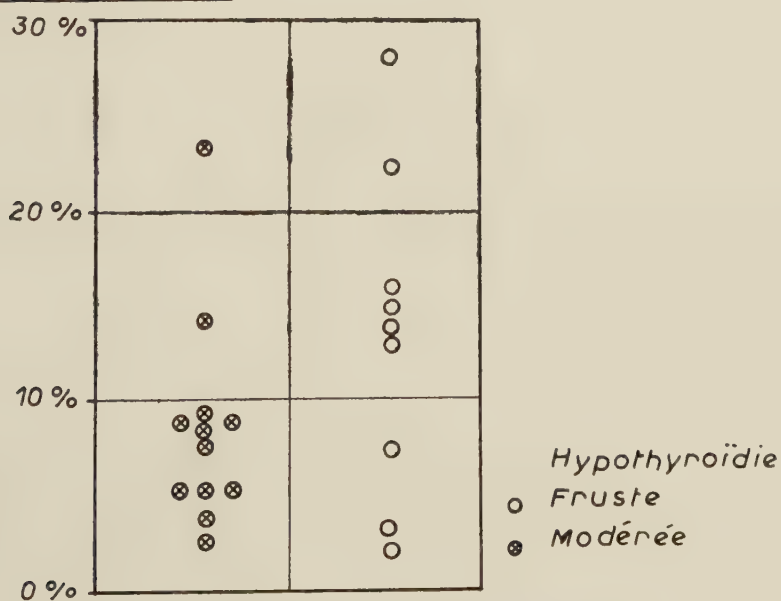


Tableau XIX — Taux maximum de fixation dans 21 cas d'ectopie où l'épreuve a été faite après l'âge de 6 mois.

2 — Hypothyroïdie avec glande en place

Nous avons basé notre classification (cf page 17) sur ce taux maximum de fixation. Dans un premier groupe, nous avons rangé toutes les observations dans lesquelles le taux maximum de fixation est inférieur à 20 %. Dans un second, toutes celles dans lesquelles le taux est supérieur à 35 %, c'est-à-dire sensiblement voisin de la normale. Jamais nous n'avons trouvé un taux compris entre 20 et 35 %.

Il s'agit manifestement de deux groupes distincts. Nous avons montré page 23 que les mécanismes pathogéniques pouvant être invoqués pour chacun d'eux sont différents et nous ne reviendrons pas sur ce problème.

Ces deux groupes ne sont pas homogènes et comprennent des hypothyroïdies familiales ou non et des hypothyroïdies avec ou sans goitre. Cependant le taux maximum de fixation est un bon dénominateur commun car nous retrouvons un parallélisme entre ce taux et l'intensité de l'hypothyroïdie (tableau XX).

Taux maximum de fixation.

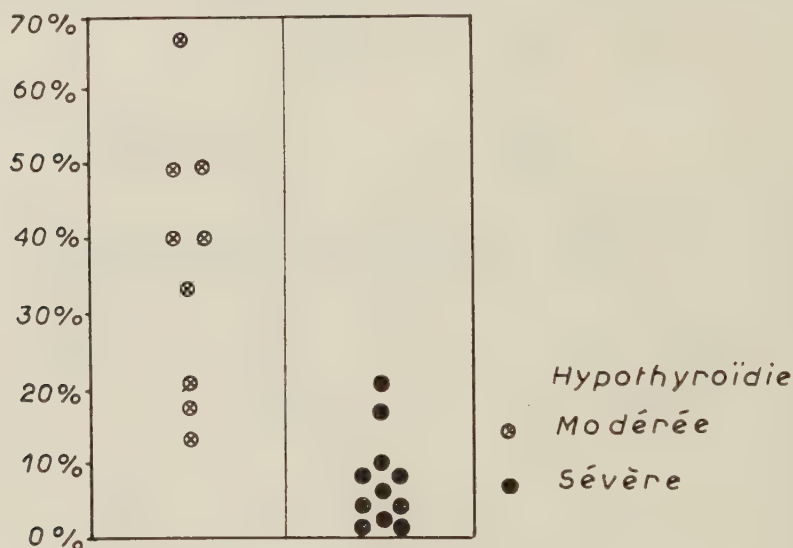


Tableau XX — Taux maximum de fixation dans le groupe des hypothyroïdies avec glande en place (20 cas).

3 — Hypothyroïdie hypophysaire

Le taux maximum de fixation est bas et monte nettement après stimulation par la T S H (tableau XXI) ; ce fait est la base du test de QUERIDO et STANBURY (321).

N° de l'observation	Gravité de l'hypothyroïdie	Fixation maximum le 1 ^{er} jour	
		avant T S H	après T S H
78	fruste	11 %	44 %
79	fruste	9 %	25 %
80	fruste	2 %	55 %

Tableau XXI — Epreuve à la T S H dans le groupe des hypothyroïdies hypophysaires.

L'hypothyroïdie est fruste dans tous les cas.

*
**

En conclusion, si l'on met à part les hypothyroïdies hypophysaires, le taux maximum de fixation est un témoin fidèle de la gravité de l'insuffisance thyroïdienne. Il est inférieur à 20 % dans la majorité de nos observations. Un taux plus élevé ne doit cependant pas faire rejeter le diagnostic de myxœdème, car il peut être supérieur à 20 % dans les cas d'ectopie d'un certain volume, par exemple, ou lorsque existe un trouble de l'hormonogénèse.

2) COURBE DE FIXATION

Classiquement (402), les courbes sont nettement différentes selon que l'épreuve est faite chez un sujet normal, chez un malade porteur d'un goitre toxique ou non toxique ou chez un hypothyroïdien. En cas d'absence de tissu thyroïdien, la fixation est nulle de façon permanente. En cas de persistance de résidus, il y aurait pour SILVERMAN (356) une fixation initiale à un taux appréciable, puis, les jours suivants, une décroissance très lente de ce taux. S'il existe un trouble de l'hormonogénèse, l'allure de la courbe est variable suivant le type de l'anomalie (199).

Notre étude personnelle, sur ce point particulier, n'aborde que deux problèmes :

1. l'allure de la courbe dans les ectopies est-elle typiquement **en plateau** ?
2. l'allure de la courbe dans les cas où la glande thyroïde est en place permet-elle de suspecter l'**étiologie** de l'hypothyroïdie ?

1. Courbe de fixation dans les ectopies

Dans 39 observations, le taux de fixation a été calculé suffisamment longtemps pour qu'une courbe soit obtenue (tableau XXII).

Type	Allure de la courbe	Nombre de cas
I	en clocher	30
II	plate	4
III	en plateau	3
IV	à ascension prolongée	2

Tableau XXII — Répartition de 39 cas d'ectopie
selon l'allure de la courbe de fixation.

Dans la plupart de ces observations, la courbe de fixation est donc différente de l'aspect classique. Le taux de fixation atteint son maximum au cours des

premières 24 heures avec fuite iodée rapide et la courbe dessine un **clocher** (schéma 1).

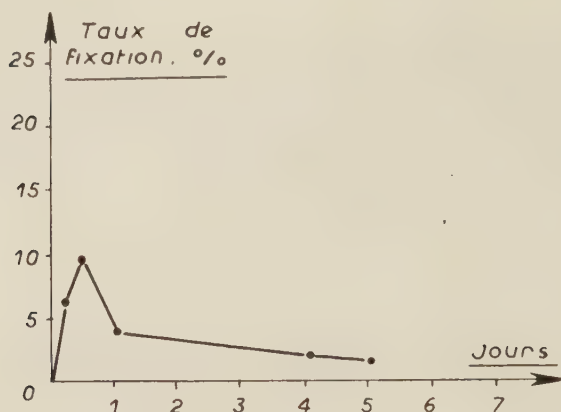


Schéma.1. Courbe de fixation "en clocher" Obs 37, MOL. Valérie

Dans quelques cas la courbe est **plate** avec un taux de fixation constamment bas (schéma 2).

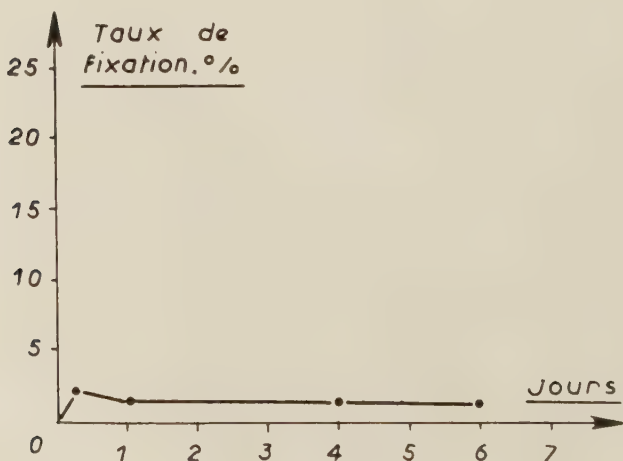


Schéma.2. Courbe de fixation "plate" Obs. 19, DON. Nicole

Rarement la courbe est en plateau avec conservation de l'iode (schéma 3).

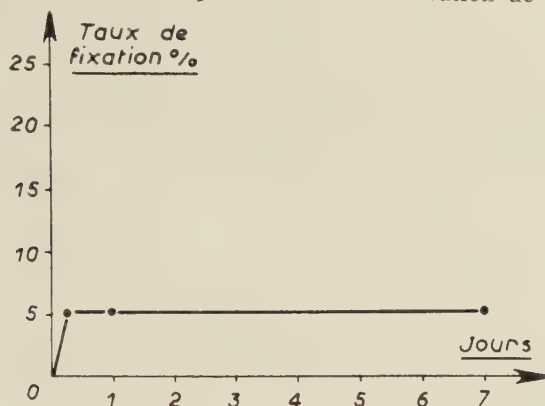


Schéma 3. Courbe de fixation "en plateau" Obs. 14, CAM. Bernadette.

Dans 2 observations (obs. 16 et 54), le taux de fixation monte progressivement jusqu'au 7^e jour (schéma 4).

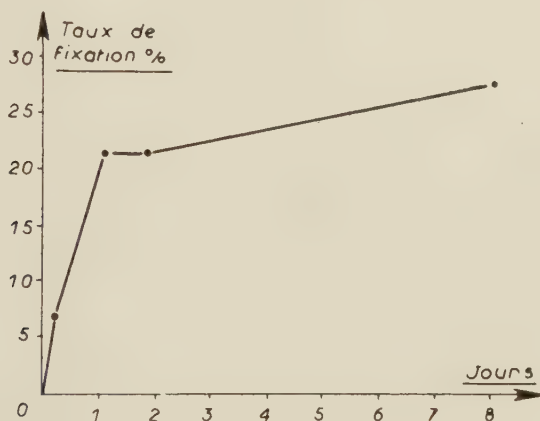


Schéma 4. Courbe de fixation "à ascension prolongée". Obs 16, CON. Maurice

La courbe du type I rappelle celle des hyperthyroïdies avec cette différence que le taux maximum de fixation est nettement inférieur à la normale en raison du faible volume glandulaire. Ceci est un premier argument pour affirmer que, dans la majorité des cas, la glande ectopique est en hyperfonctionnement.

La courbe du type II se rapproche de celle des « athyréoses ». Dans ce cas les résidus thyroïdiens sont minuscules ou incapables de fixer l'iode.

La courbe du type III, voisine de celle décrite par WILKINS (402) dans les goîtres endémiques, et surtout celle du type IV, sont difficiles à expliquer.

2. Courbe de fixation lorsque la glande thyroïde est en place.

L'étude des courbes de fixation permet un essai de démembrement du groupe des hypothyroïdies non familiales avec glande en place, comme nous l'avons déjà vu dans notre première partie.

a — Hypothyroïdie avec fixation faible :

Sur 14 cas de ce sous-groupe, 4 ont une hypothyroïdie familiale (obs. 68, 69, 70, 71 — cf page 17). Restent 10 enfants dont aucun n'a de goitre.

Les courbes de fixation se ressemblent et sont du type **en clocher** (schéma 5). Elles ont un maximum précoce, en général aux environs du 1^{er} jour. Ce maximum est peu élevé, toujours inférieur à 20 %. Il est dans 2 cas (obs. 66 et 67) presque nul, mais il a été possible cependant de préciser que la glande était bien en place. Dans l'observation 64, le maximum n'est atteint que le 2^e jour. Dans l'observation 63, il n'est atteint que le 3^e jour.

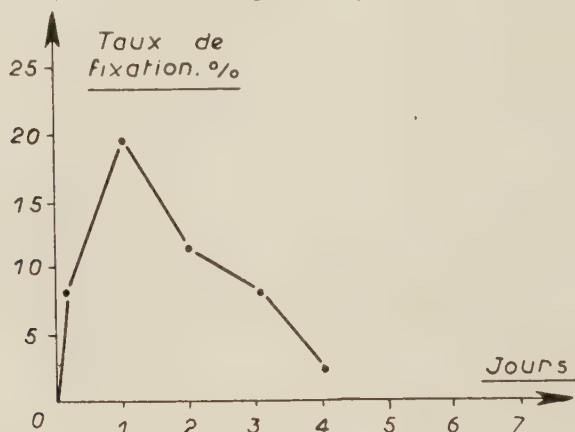


Schéma.5. Courbe de fixation "en clocher" Obs. 59, COL-Pascale.

b — Hypothyroïdie avec fixation forte :

Sur 6 cas de ce sous-groupe, 4 ont été trouvés porteurs d'une anomalie de l'hormonogénèse. Restent 2 enfants (obs. 72 et 73).

Les courbes de fixation sont du type **en plateau** (schéma 6) avec un sommet élevé et une fuite iodée très lente.

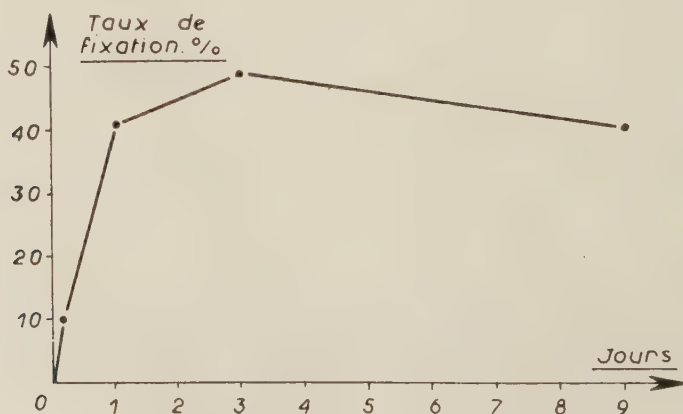


Schéma.6. Courbe de fixation "en plateau" Obs. 73, KRI. Andrée

♦♦

En conclusion, parmi les observations d'hypothyroïdie avec glande en place, nous distinguons, à côté des hypothyroïdies hypophysaires, deux groupes : le premier comprend celles où la courbe de fixation, avec maximum bas, est du type

hyperthyroïdien ; le second comprend celles où la courbe avec maximum élevé est du type **en plateau**, considéré jusqu'alors comme classique, mais rare en réalité. Une interprétation pathogénique de ces faits est prématurée. Seules sont bien définies les anomalies de l'hormonogénèse qui n'expliquent qu'un nombre limité de cas ; un processus immunologique pourrait intervenir dans d'autres cas, mais il s'agit encore d'une hypothèse (cf. page 23).

3) PÉRIODE BIOLOGIQUE DE L'IODE

Pour SILVERMAN (356) et WILKINS (402), la courbe typique du myxœdème est **en plateau**. Ce type de courbe implique une décroissance lente du taux de fixation et par conséquent une période biologique longue. Chez un individu normal, celle-ci est supérieure à un mois (211 - 212).

Nous venons de montrer qu'en réalité l'allure de la courbe de fixation est rarement de ce type ; aussi ne sommes-nous pas étonnés de trouver fréquemment des périodes biologiques courtes (tableaux XXIII à XXV).

1) Ectopie (35 cas)

N° de l'obs.	Age	Gravité de l'hypothyroïdie	Taux maxim. de fixation	P. B.
8	3 ans 1/2*	modérée	11 %	10 j
9	8 ans	modérée	8,9 %	3,5 j
11	11 mois	sévère	3,6 %	1,9 j
13	10 ans*	sévère	3 %	7,5 j
14	3 ans 1/2*	sévère	5 %	conserv. totale
17	1 mois 1 sem.	sévère	2,1 %	2,5 j
18	2 ans*	modérée	4,7 %	10 j
19	7 ans*	sévère	0,7 %	1 j
22	2 ans 1/2*	sévère	1,8 %	2 j
24	24 ans*	sévère	5,2 %	4 j
25	7 ans*	modérée	7,2 %	17 j
26	3 ans	modérée	2,3 %	2 j
27	14 ans	fruste	16 %	3 j
28	26 ans	modérée	14 %	8 j
30	6 ans*	sévère	4,8 %	24 j
32	16 ans	fruste	15 %	4 j
33	1 an*	sévère	5,6 %	1,8 j
35	10 ans 1/2*	sévère	1,6 %	conserv. totale
36	3 mois 1/2	modérée	7 %	conserv. totale
37	3 mois 1/2	sévère	4,2 %	1 j
38	11 mois	modérée	4,7 %	4 j
39	9 ans*	fruste	14 %	24 j
40	1 an 1/2*	modérée	4,5 %	< 1 j
41	4 mois	sévère	6,2 %	5 j
42	9 ans*	modérée	2,6 %	< 1 j
43	6 ans	sévère	3,9 %	2,5 j
44	29 ans	fruste	2,2 %	< 1 j
45	2 ans 1/2*	sévère	9 %	< 1 j
46	4 ans 1/2*	fruste	22 %	5 j
				après 4 ^e j
				conserv. totale
47	6 ans	fruste	12,8 %	conserv. totale
49	10 ans*	modérée	9,3 %	5 j
51	11 mois*	sévère	4,7 %	2 j
54	1 an 9 mois*	sévère	2 %	3 j
55	13 ans*	sévère	0,4 %	1 j
56	1 an 8 mois	fruste	0,8 %	1,5 j

Tableau XXIII — Période biologique dans le groupe des ectopies, avant traitement (*ou après une interruption d'au moins 2 mois).

25 fois sur 35 observations, la période biologique est inférieure à 8 jours.

5 fois, elle est comprise entre 8 jours et 1 mois et 5 fois, elle est supérieure à 1 mois.

Ces chiffres confirment que dans la majorité des cas d'ectopie le métabolisme iodé est rapide. Une période biologique supérieure à 1 mois signifie que le tissu thyroïdien n'est pas en hyperfonctionnement.

Cependant, quand les mesures sont faites durant une période suffisamment longue, il est fréquent de noter, comme dans l'observation 46, que la fuite de l'iode, rapide au cours des premiers jours, se ralentit ensuite. Ce phénomène qui reste inexpliqué (212) révèle la complexité de la loi régissant dans ces cas l'utilisation de l'iode par la glande thyroïde et sa libération.

2) Hypothyroïdie avec glande en place

a) Fixation faible (8 cas) :

N° de l'obs.	Age	Gravité de l'hypothyroïdie	Taux maxim. de fixation	P. B.
58	4 ans 3 mois*	modérée	20 %	1,5 j
59	1 an	sévère	20 %	1,8 j
60	4 ans*	sévère	7,2 %	< 1 j
63	2 mois	modérée	13 %	12 j
64	5 ans 1/2*	modérée	18,8 %	35 j
65	4 ans*	sévère	10 %	6 j
68	4 ans*	sévère	5,5 %	< 1 j
71	1 mois	sévère	2 %	< 1 j

Tableau XXIV — Période biologique dans le groupe des hypothyroïdies avec glande en place et fixation basse, avant traitement (*ou après une interruption d'au moins 2 mois)

Le métabolisme de l'iode est également rapide dans la plupart de ces observations. Le tissu thyroïdien a donc une capacité fonctionnelle accrue.

b) Fixation élevée (5 cas) :

Ici encore le métabolisme de l'iode est accéléré. La glande thyroïde élabore rapidement une hormone de qualité défectueuse.

N° de l'obs.	Age	Gravité de l'hypothyroïdie	Taux maxim. de fixation	P. B.
72	11 mois	modérée	40 %	3 j
73	8 ans 1/2	modérée	49 %	10 j
75	16 ans*	modérée	39 %	3,5 j
76	11 ans 3 mois*	modérée	67 %	5 j
77	3 ans 3 mois	modérée	34,5 %	6 j

Tableau XXV — Période biologique dans le groupe des hypothyroïdies avec glande en place et fixation élevée, avant traitement (*ou après une interruption d'au moins 2 mois)

c) Hypothyroïdie hypophysaire (3 cas) :

N° de l'obs.	Age	Gravité de l'hypothyroïdie	Taux maxim. de fixation	P. B.
78	1 an 9 mois	fruste	11 %	9 j
79	2 ans 3 mois*	fruste	9 %	conserv. totale
80	6 ans	fruste	2 %	conserv. totale

Tableau XXVI — Période biologique dans le groupe des hypothyroïdies hypophysaires, avant traitement (*ou après une interruption d'au moins 2 mois)

Le métabolisme de l'iode est ralenti dans ce groupe où la stimulation hypophysaire est diminué. Inversement, une fuite iodée prolongée doit faire suspecter une hypothyroïdie hypophysaire.

**

En résumé, cette étude des périodes biologiques indique que, dans la plupart des cas d'hypothyroïdie, le tissu thyroïdien a une capacité fonctionnelle augmentée. La diminution de la production hormonale entraîne une hyperstimulation hypophysaire. Il n'est donc pas étonnant qu'en dehors des cas d'hypothyroïdie hypophysaire, la réponse au test à la T S H soit nulle.

L'allongement fréquent de la période biologique dans les cas d'hypothyroïdie hypophysaire a la valeur d'une contre-expérience en faveur de cette conception.

4) RADIO-IODÉMIE PROTIDIQUE (PBI 131) ET INDEX DE CONVERSION

La mesure du PBI 131 à un moment donné, en général le 1^{er} jour après l'administration d'une dose déterminée d'iode 131, renseigne sur l'aptitude de la glande thyroïde à produire et à libérer les hormones à partir de l'iode capté.

SCHULTZ (348) a trouvé des chiffres variant de 0,005 à 0,055 % chez 50 euthyroïdiens, de 0,059 à 1,44 % chez 12 hyperthyroïdiens et de 0,017 à 0,075 % chez 5 hypothyroïdiens. Il s'agit dans tous les cas d'adultes.

Nous avons séparé le PBI 131 par la méthode de CHAIKOFF (78) modifiée par FREEDBERG (143). Nos chiffres sont très supérieurs (tableau XXVII). En réalité ces chiffres élevés ne signifient pas à eux seuls un hyperfonctionnement glandulaire. L'index de conversion (I. C.) qui est le rapport du PBI 131 sur l'iode 131 total, mesurés à la 24^e heure, donne une évaluation plus précise de l'utilisation de l'iode par la thyroïde. Il arrive par exemple qu'à un PBI 131 bas traduisant dans une certaine mesure un déficit hormonal, corresponde un index de conversion élevé affirmant un hyperfonctionnement glandulaire.

Chez les euthyroïdiens, l'index de conversion varie entre 13 et 42 %, chez l'hyperthyroïdien entre 45 et 96 % (90). Chez l'hypothyroïdien, il serait normalement inférieur à 16 % pour THODE (373), à 12,5 % pour CLARK (90), à 12 % pour ERMANS (129-130), à 10,2 % pour MAC CONAHEY (260) et à 10 % pour HARSHA (173).

Nous avons calculé, avec le PBI 131, l'index de conversion le 1^{er} jour chez 17 de nos malades (tableau XXVII).

N° de l'obs.	Type de l'hypothyroïdie	Age	Gravité de l'hypothyroïdie	P B I 131 en % de la dose par l. de plasma	I C en %
3	Absence de fixation Ectopie	1 an 10 mois	sévère	0,93 %	1,92 %
15		5 mois	sévère	0,6 %	10,5 %
17		1 mois 8 jours	sévère	5,6 %	80 %
18		2 ans	modérée	2,4 %	18 %
24		24 ans	sévère	8,8 %	12,2 %
30		6 ans	sévère	0,36 %	10,6 %
33		1 an	sévère	1,67 %	9,5 %
51		11 mois	sévère	0,25 %	3 %
58		4 ans 3 mois	modérée	0,69 %	20,2 %
59		1 an	sévère	1 %	15 %
60	Glande en place fixation faible	3 ans 11 mois	sévère	0,42 %	22 %
63		2 ans 1/2	modérée	0,7 %	8,5 %
72		2 ans 4 mois	modérée	6,85 %	76 %
73		8 ans 5 mois	modérée	8,6 %	73 %
75		16 ans 3 mois	modérée	1,22 %	31 %
76		11 ans 3 mois	modérée	0,7 %	22 %
77		3 ans 3 mois	modérée	0,5 %	31 %
				0,6 %	13,8 %
				1 ^{re} épr. 2 ^e épr.	

Tableau XXVII — P B I 131 et index de conversion le 1^{er} jour.

Dans 2 observations d'ectopie sur 7, dans 6 observations du groupe des hypothyroïdies avec glande en place sur 8, l'I. C. est supérieur à 18 %. Ces taux anormalement élevés témoignent d'une accélération du métabolisme de l'iode.

Chez l'enfant de l'observation 63, deux mesures ont été faites, respectivement à 2 mois et à 2 ans 1/2. L'index de conversion était de 8,5 % la 1^{re} fois et de 76 % la 2^e fois. Ce fait, qui mériterait d'être confirmé pour d'autres malades, montre que la potentialité fonctionnelle du tissu glandulaire varie avec le temps chez l'enfant hypothyroïdien. Il est bon cependant d'insister avec MAC CONAHEY (260) sur la prudence avec laquelle ces tests doivent être interprétés, car ils donnent une appréciation globale d'une suite de phénomènes où interviennent de multiples facteurs.

**

En résumé, un aspect en clocher de la courbe de fixation de l'I 131, un raccourcissement de la période biologique, un taux de PBI 131 et un index de conversion élevés indiquent que dans la majorité des cas d'hypothyroïdie infantile, en particulier ceux où existe une ectopie, le tissu glandulaire est, contrairement à l'opinion classique, en hyperfonctionnement.

Cette constatation est confirmée par les études anatomo-pathologiques qui mettent en évidence, dans les cas d'ectopie, trois aspects histologiques : l'aspect fœtal (fig. 15) et l'aspect de dégénérescence colloïde sont rares et correspondent aux cas où la fixation de l'I 131 est nulle ou faible ; par contre l'aspect hyperfonctionnel, comme le souligne DORTA (119), est beaucoup plus fréquent (fig. 16).

Dans les cas d'ectopie, cet hyperfonctionnement s'explique par une insuffisance quantitative du parenchyme thyroïdien avec, pour résultat, une diminution de la production hormonale, d'où défreinage hypophysaire ; dans les autres cas, en particulier ceux dus à un trouble de l'hormonogénèse, il est lié à une insuffisance qualitative de l'hormone produite aboutissant au même résultat.

Malgré cet effort de compensation, les réserves d'iode organique sont basses (193) et parfois même le déficit hormonal est important ; ainsi s'explique l'installation d'une hypothyroïdie clinique plus ou moins sévère.

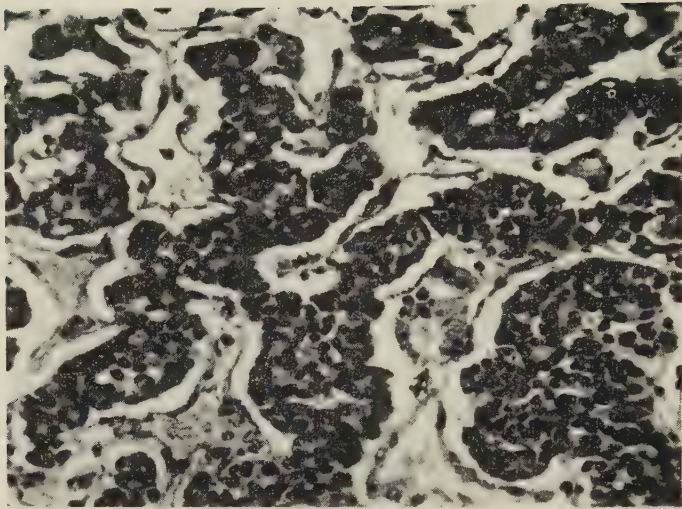


Figure 15. — Aspect foetal : cordons épithéliaux anastomosés, séparés par des capillaires de type sinusoïde. En de rares points (en haut et à gauche), ébauches de formations vésiculaires. Grossissement $\times 320$. Fer. Claudette. Ectopie linguale.

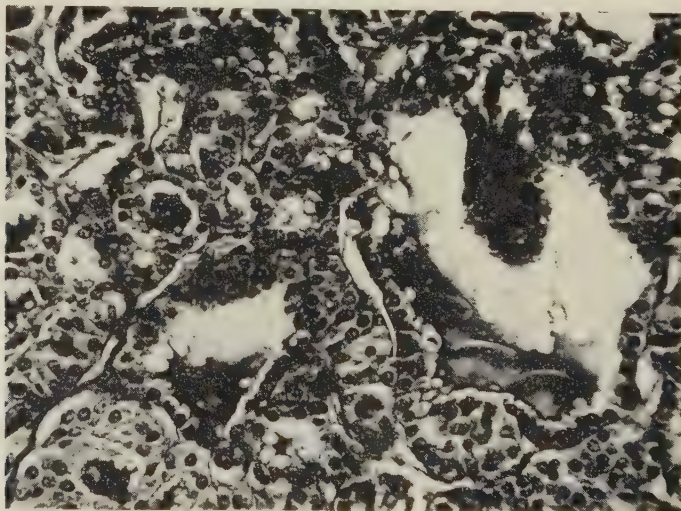


Figure 16. — Aspect hyperfonctionnel : vésicules de tailles variables à contours parfois festonnés, renfermant une colloïde peu dense en voie de résorption et bordées par un épithélium cubique à noyau médian. Discrète congestion capillaire interstitielle. Grossissement $\times 320$. Hoc. Bernadette. Ectopie linguale.

IV — CARTOGRAPHIE THYROIDIENNE

Le siège du tissu thyroïdien a été localisé de façon minutieuse à l'aide de l'iode radio-actif dans nos 80 observations. La technique de cartographie utilisée au Laboratoire de Physique de la Faculté de Médecine de Nancy est décrite dans les travaux de KELLERSHOHN (209 - 210 - 214), MARTIN (279) et NEIMANN (298). Nous avons expliqué, page 20, les raisons qui ont fait préférer la technique de détection par points à la technique scintigraphique.

L'ensemble des lignes **iso-actives** correspondant à 90 %, 70 %, 50 %, 30 % de l'activité maximum, calculée après soustraction de l'activité résiduelle moyenne en dehors du tissu fixant, donne une image de la disposition spatiale du tissu glandulaire et de la répartition de l'iode dans la glande. La ligne 35 % suit approximativement les contours de la masse thyroïdienne.

1) Localisation topographique

Notre classification étiologique repose sur les résultats de cette épreuve (cf page 16). Le groupe des dysgénésies englobe les sujets chez lesquels aucune trace de tissu fixant n'est mis en évidence et les sujets dont le tissu fixant est situé en position ectopique. Un deuxième groupe comprend tous les sujets où la fixation se fait à l'emplacement normal de la thyroïde.

L'étude cartographique nous a permis, de plus, de préciser les particularités de la catégorie des ectopies, notamment la position exacte du tissu thyroïdien.

Sur les cartes de face, les ectopies sont strictement médianes ; de profil, elles sont situées sur le trajet du tractus thyroéoglosse. Leur forme est variable : ronde ou ovalaire. Dans quatre cas existait, à la partie supérieure du nodule, un court prolongement vers la base de la langue (obs. 20, 28, 32 et 40) ; dans un cas on notait un prolongement inférieur vers le cartilage thyroïde (obs. 9) et dans un autre cas la masse glandulaire était bilobée (obs. 34).

Du point de vue topographique, nous avons distingué trois variétés :

- a) variété **linguale** (fig. 17) au dessus du plan maxillaire inférieur (22 cas).
- b) variété **hyoïdienne haute** (fig. 18) entre le maxillaire inférieur et l'os hyoïde (19 cas).
- c) variété **hyoïdienne basse** (fig. 19) où le nodule fixant est situé au dessous ou à cheval sur l'os hyoïde (7 cas).

Dans un cas (obs.16), la glandule était à mi-chemin entre l'os hyoïde et le cartilage thyroïde (fig. 20) en position **intermédiaire** entre la position normale et la variété hyoïdienne basse.

Ces variétés topographiques sont surtout intéressantes parce qu'elles illustrent l'étiologie dysgénétique du myxoedème infantile.

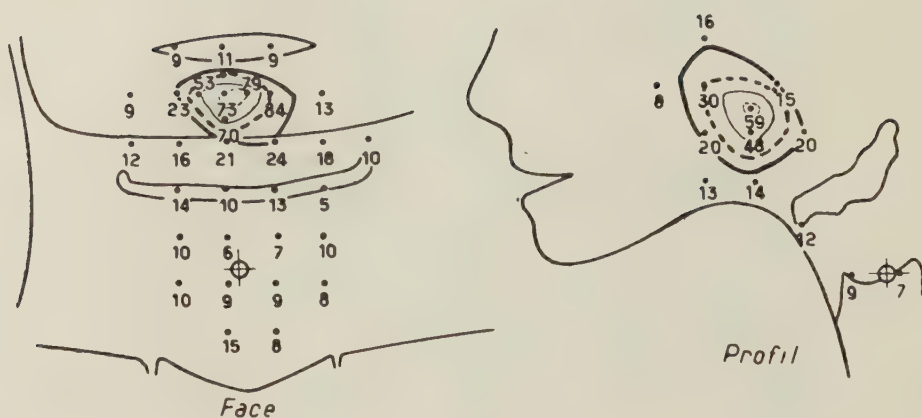


Figure 17. Thyroïde ectopique - Variété linguale.

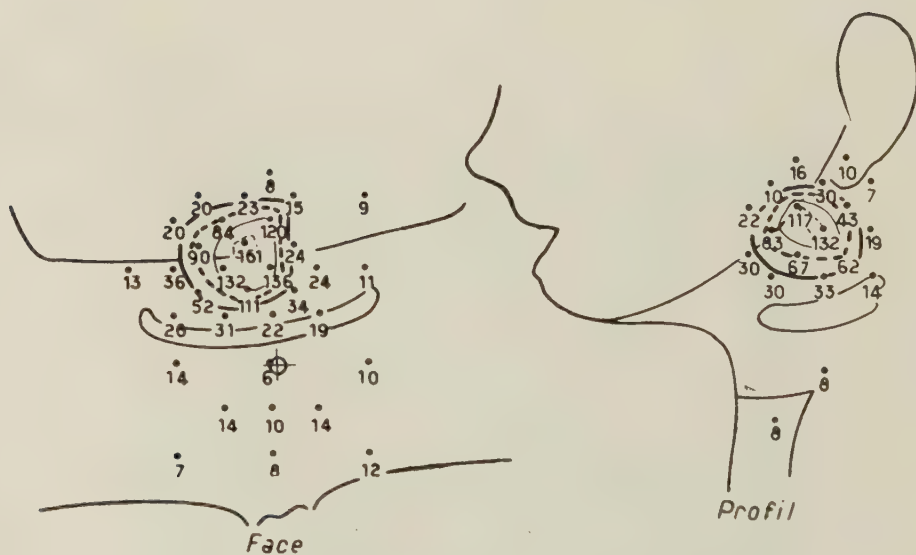


Figure 18. Thyroïde ectopique. Variété hyoïdienne haute.



Figure 19. -Thyroïde ectopique. Variété hyordienne basse

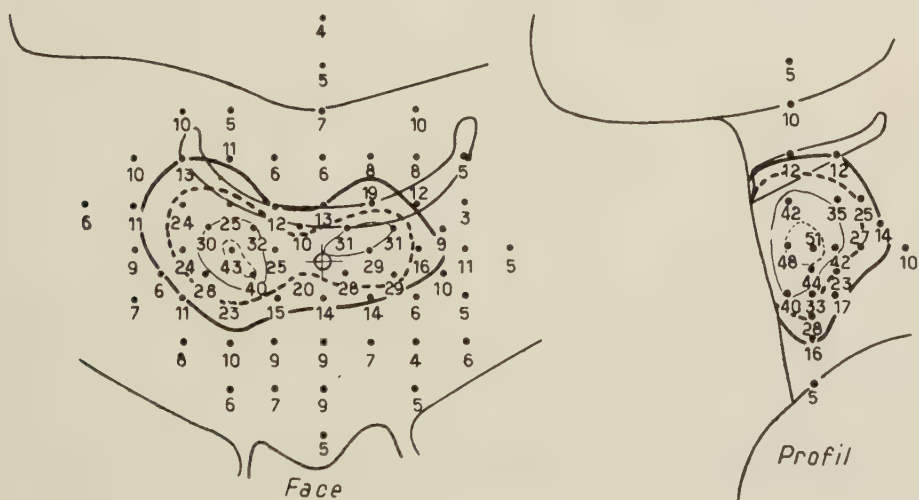
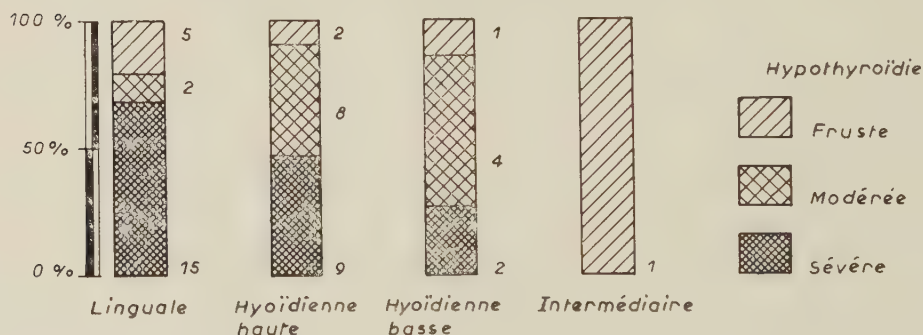


Figure 20. -Thyroïde ectopique. Variété intermédiaire

Aucune d'entre elles n'a d'individualité clinique déterminée ; on peut seulement noter que, plus l'ectopie est haut située, plus fréquentes sont les formes sévères (tableaux XXVIII).

Variété d'ectopie	Gravité de l'hypothyroïdie			Totaux
	Sévère	Modérée	Fruste	
Linguale	15 = 68 %	2 = 9 %	5 = 23 %	22
Hyoidienne haute	9 = 47 %	8 = 43 %	2 = 10 %	19
Hyoidienne basse	2 = 28 %	4 = 58, %	1 = 14 %	7
Intermédiaire			1	1
Totaux	26	14	9	49

I — Répartition de 49 cas.



II — Pourcentages.

Tableaux XXVIII — Gravité de l'hypothyroïdie en fonction de la variété d'ectopie

(Les chiffres à droite des colonnes indiquent le nombre absolu de cas).

2) Estimation du volume thyroïdien

Il est possible de déterminer avec une précision d'environ 30 % en plus ou en moins le **volume** et donc le **poids** de la glande ectopique à partir des surfaces de projection de face et de profil. Lorsqu'on ne possède qu'une projection de face, cette estimation est encore possible (210 - 279 - 298).

Le poids a été évalué dans 25 cas d'ectopie (cf Tableau Général). Il varie de 0,5 à 8,4 g. Lorsqu'il atteint le **seuil critique** de 8 g. (cf p. 60), les signes d'hypothyroïdie n'apparaissent plus comme l'avait déjà souligné MONTGOMERY (286) en 1936.

Nous avons déterminé un **index thyroïdien** en prenant le rapport du poids de la glande (en grammes x 10.000) sur le poids du corps (en grammes). Normalement il varie de 2,5 à 6. Nous avons trouvé dans nos cas d'ectopie des valeurs allant de 0,5 à 1,5 avec une moyenne de 1,2.

Nous avons recherché la relation de l'index thyroïdien avec la date d'apparition des premiers symptômes (cf page 42) et avec la gravité de l'hypothyroïdie (cf page 54). Remarquons seulement que cet index, qui devrait être mesuré avant que l'opothérapie n'ait fait involuer le tissu glandulaire, diminue normalement avec l'âge, alors que justement les besoins augmentent ; sa signification est donc contestable.

**

En conclusion, l'étude du métabolisme de l'iode apporte des renseignements fondamentaux pour le diagnostic des hypothyroïdies. Les épreuves à l'iode radioactif, maintenant de pratique courante, sont en mesure d'apporter des renseignements incontestables sur la capacité de captation de l'iode par la glande thyroïde et de libération d'hormones biologiquement efficaces.

Mais il est indispensable de commencer ces épreuves par une étude cartographique, car la mise en évidence d'une dysgénésie permet d'affirmer à coup sûr, même dans les cas douteux, l'existence d'une hypothyroïdie et d'en préciser les caractéristiques principales.

Les arguments que nous avons développés prouvent que, dans les cas d'ectopie, contrairement à l'opinion habituelle, les restes glandulaires sont en hyperfonctionnement et que la réduction volumétrique de la glande explique seule l'insuffisance thyroïdienne.

CHAPITRE IV

TRAITEMENT

Après avoir rappelé quels sont les moyens thérapeutiques actuels, nous nous attacherons à dégager les indications et les particularités d'application qui correspondent à chaque groupe étiologique.

I — MOYENS THÉRAPEUTIQUES

Pour corriger l'insuffisance de la sécrétion thyroïdienne, on peut, soit fournir à l'organisme les hormones qui lui font défaut, soit améliorer la sécrétion de la glande thyroïde en la stimulant ou en la transplantant, soit remplacer cette glande par une greffe de tissu thyroïdien.

1 — OPOTHÉRAPIE SUBSTITUTIVE

a) Extrait thyroïdien

Les premiers essais d'opothérapie substitutive sont dus à MURRAY (290) qui, dès 1891, conseillait des injections d'extrait thyroïdien. En 1892, MACKENZIE (267) et FOX (140) recommandaient la voie orale ; le premier prescrivait de la thyroïde fraîche et le second de l'extrait de glande.

Cette méthode reste à la base du traitement de l'hypothyroïdie. Ni l'isolement et la synthèse de la thyroxine, ni l'avènement des protéines iodées ou de la triiodothyronine n'ont apporté d'amélioration spectaculaire du point de vue thérapeutique.

Actuellement, la majorité des auteurs (86 - 154 - 156) reste fidèle à la poudre de thyroïde, desséchée sous vide à 0°, appelée communément extrait thyroïdien total. Son activité est proportionnelle à son titre en iode organique, titre qui varie selon les préparations de 0,17 à 0,23 % (5). Un centigramme d'extrait équivaut environ à 5 centigrammes de glande fraîche. L'assimilation par voie digestive est parfaite.

La posologie n'en est pas fixe et doit être progressive. ALBEAUX-FERNET (5) conseille de commencer par des doses faibles, de l'ordre de 10 à 15 mg., à aug-

menter par paliers de 10 à 15 mg. toutes les trois semaines jusqu'à la dose de 6 à 12 cg. par jour pour un enfant au dessous de 2 ans. WILKINS (402) donne de 4,5 à 6 cg. par jour jusqu'à 18 mois, de 7,5 à 12 cg. de 1 à 3 ans et de 15 à 18 cg. au dessus de cet âge. De 12 à 18 ans chez les filles et de 12 à 21 ans chez les garçons, DECOURT (109) augmente les doses jusqu'à 40 et même 60 cg. par jour.

Les doses quotidiennes prescrites à la Clinique Médicale Infantile de Nancy sont de l'ordre de 5 cg jusqu'à 1 an, 7,5 cg. de 1 à 2 ans, 10 cg. de 2 à 5 ans, 15 cg. de 5 à 10 ans, 20 cg. de 10 ans jusqu'à la période prépubertaire ; on donne à partir de ce moment de 20 à 25 cg. par jour jusqu'à 18-20 ans pour revenir ensuite à une dose d'entretien de 15 à 20 cg. par jour environ.

La détermination périodique de l'âge osseux permet d'adapter ces doses (259). Lorsque l'âge osseux est devenu normal, il est dangereux d'augmenter la posologie, car la maturation osseuse risquerait d'être accélérée.

b) Thyroxine

La thyroxine isolée par KENDALL (216) en 1915, obtenue par synthèse par HARINGTON (170) en 1926, est également active par voie buccale. Son activité n'est pas exactement superposable à celle de l'extrait thyroïdien : elle présente un temps de latence plus long, elle est moins bien tolérée et l'anémie semble lui résister souvent (86).

Un demi milligramme de thyroxine donné per os équivaut à peu près à 10 centigrammes d'extrait thyroïdien. L'isomère lévogyre en est le constituant le plus actif ; sous forme de sel de sodium, il est absorbé à 70 % par voie orale (137). Pour SVENDSEN (364), les résultats sont excellents. Un dixième de milligramme de « sodium-l-thyroxine » correspond environ à 10 centigrammes d'extrait thyroïdien.

Ce dérivé tétraiodé de la tyrosine, longtemps considéré comme la seule hormone sécrétée par la thyroïde, n'en est qu'une forme. C'est pourquoi on a essayé de découvrir des composés organiques iodés dont la valeur substitutive soit plus complète.

c) Protéines iodées et triiodothyronine

En 1939, LERMANN et SALTER (251) par ioduration des protéines du sérum, obtinrent un produit actif dans le traitement de l'hypothyroïdie. Depuis lors, de multiples « protéines iodées » artificielles ont été essayées (151) : elles contiennent de 7 à 12 % d'iode total avec un pourcentage variable de mono et diiodotyrosine et de thyroxine.

En 1952, ROCHE (331) en France et GROSS et PITT-RIVERS (164 - 165) en Grande-Bretagne isolèrent dans le sérum et dans la thyroglobuline naturelle la l-triiodothyronine dont l'efficacité thérapeutique fut vérifiée par JOLY (198), ALEXANDER (9), MAC GAVACK (262), LELONG (240), FIELDS (136), BARAC (127), LANGANKE (229), FRANÇOIS (141) et KNORR (221). Cependant pour GREENBERG (160), ce produit ne présente aucun avantage par rapport à l'extrait thyroïdien. Un de ses inconvénients est la rapidité d'élimination qui oblige à plusieurs prises quotidiennes.

Nous avons utilisé la d-l-3-5-3' triiodothyronine : un comprimé dosé à 25 gammas équivaut approximativement à 3 cg. d'extrait thyroïdien. Douze de nos myxœdémateux ont été traités avec ce produit. Les résultats n'ont, en règle générale, pas été satisfaisants. A plusieurs reprises (obs. 3, 19, 30, 48, 66, 67), la triiodothyronine a dû être remplacée par l'extrait thyroïdien, car les progrès paraissaient trop lents tant sur le plan de la maturation osseuse que sur celui du développement staturo-pondéral et psycho-moteur.

Nous avons comparé le résultat mental (Q. I.) de deux groupes homogènes de malades traités de façon régulière avant l'âge de un an et durant plus de deux ans. Les 15 enfants du premier groupe (tableau XXIX) ont été traités uniquement par l'extrait thyroïdien, les 7 enfants du second (tableau XXX) ont été traités totalement par la triiodothyronine ou par un traitement mixte qui comportait, à côté de ce médicament, de l'extrait thyroïdien administré durant de courtes périodes.

N° de l'obs.	Gravité de l'hypothyroïdie	Nature du traitement	Durée du traitement	Q. I.
1	sévère	E*	5 ans	66
7	sévère	E	5 ans 1/2	44
13	sévère	E	12 ans 1/2	69
15	sévère	E	3 ans	73
18	modérée	E	3 ans	87
23	modérée	E	3 ans 1/2	50
35	sévère	E	12 ans	53
42	modérée	E	8 ans 1/2	100
45	sévère	E	5 ans	71
51	sévère	E	2 ans 9 mois	66
53	sévère	E	4 ans	100
54	sévère	E	3 ans 1/2	79
59	sévère	E	3 ans	75
61	sévère	E	9 ans	62
72	modérée	E	2 ans	83

Tableau XXIX — Résultat mental après traitement par extrait thyroïdien.

N° de l'obs.	Gravité de l'hypothyroïdie	Nature du traitement	Durée du traitement	Q. I.
3	sévère	Tr* + E	3 ans	78
4	sévère	E + Tr	4 ans	66
19	sévère	E + Tr	6 ans	50
60	sévère	Tr	3 ans	38
63	modérée	Tr	2 ans	60
66	sévère	E + Tr	3 ans 1/2	73
67	sévère	Tr + E	2 ans 1/2	66

Tableau XXX — Résultat mental après traitement par triiodothyronine.

* E = extrait thyroïdien — Tr = Triiodothyronine.

Les résultats sont nettement meilleurs dans le premier groupe que dans le second. Dans le premier, quatre enfants ont finalement un Q. I. égal ou supérieur à 80, alors que dans le second pas une fois le Q. I. ne dépasse 75. Ces constatations, malgré leur caractère fragmentaire, nous ont fait abandonner la triiodothyronine au bénéfice de l'extrait thyroïdien total.

De nombreux autres produits ont été également essayés. Citons la d-thyroxine, la d-triiodothyronine, les tri- et tétra-bromo-thyronines, les acides tri- et tétra-iodothyroacétique (7 - 162 - 248 - 249 - 320).

Malgré l'intérêt théorique de ces recherches, l'extrait thyroïdien, actif par voie orale, maniable, de posologie facile et bien codifiée, garde en pratique la première place dans l'opothérapie thyroïdienne.

Accidents et incidents de l'opothérapie thyroïdienne

Les accidents d'intolérance, communs à toutes les formes de l'opothérapie, redoutables chez l'adulte en raison des complications cardio-vasculaires (157 - 245 - 358 - 391), sont exceptionnels chez l'enfant. LELONG (238) signale une crise convulsive après l'absorption accidentelle d'une dose de 75 cg. d'extrait thyroïdien. FRANÇOIS (141) rapporte l'observation d'une fillette de 12 ans atteinte d'« athyroidie primitive » chez laquelle l'administration d'extrait thyroïdien dût être interrompue en raison de l'apparition d'une hypernervosité avec insomnie, puis de vomissements bilieux ; la triiodothyronine prescrite en remplacement fut parfaitement supportée et entraîna rapidement la disparition des symptômes d'hypothyroïdie.

Les incidents sont en général minimes (409) ; ils se résument en fébricule, tachycardie modérée, diarrhée. On n'a jamais signalé de phénomènes d'iodisme ou d'hyperthyréose aux doses thérapeutiques (63). Les signes de « toxicité » doivent être d'ailleurs interprétés, en particulier l'amaigrissement qui est parallèle, au début du traitement, à la disparition de l'infiltration. Il est curieux de noter que les parents, et notamment les pères, ont tendance à dramatiser les symptômes « d'agitation » de leur enfant dont la tranquillité antérieure était appréciée. A la suite de WILKINS (402) et de VON HARNACK (171), nous avons remarqué que, durant les premiers mois, le traitement substitutif commence par troubler un équilibre psychique anormalement puéril mais harmonieux : l'enfant jusque là calme, patient et affectueux, devient remuant, irritable et incapable de se concentrer ; il doit adapter son caractère à ses nouvelles possibilités physiques et intellectuelles. Cette période transitoire peut durer six mois et même un an. Il est recommandé de prévenir les parents de ces difficultés psychologiques traduisant un brutal changement de personnalité, faute de quoi ils perdent confiance en leur médecin et arrêtent le traitement hormonal.

2 — STIMULATION PAR LA THYRÉOSTIMULINE HYPOPHYSAIRE

Elle n'est logique qu'en cas d'hypopituitarisme, car dans les autres cas (cf page 83) les restes thyroïdiens sont déjà stimulés au maximum par la T S H. En réalité, même lorsqu'une insuffisance de la sécrétion de la T S H a pu être prouvée, il est plus simple et plus sûr d'avoir recours à l'hormonothérapie thyroïdienne (109), en n'utilisant la T S H que comme médication d'appoint. Le traitement prolongé par la thyréostimuline est impossible du fait des propriétés antigéniques de ce produit d'origine animale qui provoquent rapidement dans les humeurs du malade l'apparition d'anticorps inhibant son action.

3 — TRANSPLANTATION THYROIDIENNE

La transplantation d'une glande ectopique, respectant un pédicule vasculaire, peut avoir deux buts : éviter des accidents de compression linguale ou favoriser la sécrétion de cette glande par implantation dans une région favorable à son développement. Cette technique est parfaitement valable dans la première éventualité (60 - 84). Dans la seconde, par contre, elle se heurte à de grandes difficultés parce que, bien souvent, les restes glandulaires ont un volume minime et une valeur fonctionnelle réduite ; elle peut être tentée dans les rares cas où le volume glandulaire est suffisant et lorsque le bilan biologique montre un métabolisme hormonal à la limite de la normale.

4 — GREFFE THYROIDIENNE

L'idée de greffer du tissu thyroïdien est antérieure à celle d'utiliser l'opothérapie substitutive. En 1883, KOCHER (222) fit les premiers essais, infructueux, d'implantation de fragments thyroïdiens sous la peau. Puis ce furent les tentatives de SCHIFF (346) en 1884, LANNELONGUE (231) en 1890 et MACPHERSON (268) en 1891. En 1894, LANZ (232) constata la résorption inéluctable du greffon, ce qu'ENDERLEN (123) confirma en 1911.

SILBERBERG (355) en 1936 souligna l'utilité de la stimulation du greffon par les extraits antehypophysaires. BUCKMANN (71) en 1936 et WAPSCHAW (392) en 1942 firent les premières tentatives, mais sans succès, de greffes autoplastiques. SWAN (365) en 1952 réussit à greffer des autotransplants de minces lames de tissu thyroïdien dans les muscles droits de l'abdomen dont SZILAGYI (370), un an après l'intervention, vérifia l'activité par une épreuve à l'iode 131. Les essais récents de BOCCA (48), BOETNER (54), SWAN (366), LAWSON (235) semblent couronnés de succès.

Les conditions de réussite des greffes sont rappelées par NEIMANN et PIERSON (298) et BRICAIRE (63) : le receveur doit se trouver en état de carence hormonale vis-à-vis du produit de sécrétion de l'implant à effectuer. Il est préférable d'utiliser des tissus embryonnaires ; l'administration de thyroestimuline facilite la prise du greffon.

Si l'autogreffe est, par conséquent, théoriquement possible, l'homogreffe semble à l'inverse aléatoire (95), sauf en cas de jumeaux monozygotes comme dans l'observation de VON HARNACK (172). Cependant STERLING (360 - 361) et CONWAY (93) ont rapporté des cas de survie d'homogreffes transplantées avec leur pédicule vasculaire. HUIGNARD et DEPREZ (183), partant de l'hypothèse que l'élimination des homogreffes est due à des phénomènes d'immunité acquise et non seulement innée, proposent un pré-traitement par gamma-globulines qui leur aurait donné des résultats positifs dans des expériences sur le lapin.

II — INDICATIONS

Sans discuter les modalités générales du traitement du myxœdème, nous voulons seulement envisager les indications particulières à chaque groupe étiologique.

1 — HYPOTHYROIDIE PAR DYSGÉNÉSIE

a) Absence de fixation

Dans ce groupe, tant que le problème des homogreffes n'est pas complètement résolu, l'opothérapie thyroïdienne reste indispensable. Les doses doivent être importantes, car la carence hormonale est totale.

b) Ectopie

On a théoriquement le choix entre l'opothérapie, l'autogreffe et la transplantation.

L'opothérapie, à côté de son rôle substitutif, inhibe le tissu thyroïdien restant et freine la sécrétion hypophysaire de T S H. De faibles doses, de l'ordre de celles utilisées habituellement à titre substitutif, sont suffisantes pour obtenir l'inhibition hypophysaire, alors qu'il faut des doses élevées pour aboutir à une mise au repos du tissu thyroïdien (298). Si, par contre, aucun traitement n'est institué, notamment en cas d'hypothyroïdie fruste, ou lorsque le traitement est insuffisant ou interrompu, la glande peut s'hypertrophier et des accidents de compression risquent de survenir comme l'illustrent les trois observations suivantes.

Dans la première observation, trop récente pour figurer dans notre série et que nous avons déjà citée (NIC. Marthe, cf page 60), l'opothérapie a été utilisée seule parce que les symptômes de compression étaient minimes :

A 10 ans, alors que les symptômes d'hypothyroïdie se réduisent à un retard staturo-pondéral et à un retard osseux de 3 ans, on découvre, à l'occasion d'un brusque accès de fièvre, une thyroïde linguale du volume d'une cerise. L'enfant n'asonne mais elle n'a aucun trouble de la déglutition. L'absence de signes majeurs de compression fait instituer un traitement par extrait thyroïdien, à la dose de 7,5 cg par jour, dans le seul but de provoquer une diminution du volume de la glande ectopique.

A 11 ans 1/2 (P. 32,500 kg, T. 132 cm), le bilan clinique est identique au précédent. Il n'y a pas de modification d'aspect ni de volume de la tumeur. On prescrit 10 cg d'extrait thyroïdien par jour.

Pour la malade de l'observation 28, une autogreffe selon une technique inspirée de celle de SWAN (365 - 366) a été tentée en raison des signes de dysphagie :

Obs. 28 — HOC. Bernadette.

Dès la première enfance, le myxœdème est net. L'enfant est suivie et traitée irrégulièrement depuis l'âge de 3 ans. A 24 ans, le traitement est interrompu sans raison.

A 26 ans (P. 52 kg, T. 147 cm), Bernadette accuse une dysphagie douloureuse avec sensation de corps étranger. On découvre une tuméfaction ulcérée de la base de la langue, de la taille d'une noisette. Au palper, la masse paraît se prolonger en profondeur dans le muscle. On ne sent pas de corps thyroïde dans la région cervicale. Un traitement antibiotique est prescrit.

Trois mois plus tard, le bourgeon charnu n'a pas changé d'aspect. Une épreuve à l'iode radio-actif montre une hypofixation avec un taux de fixation maximum de 14 % le 1^{er} jour. La recherche directionnelle met en évidence, de face, une zone fixante au niveau de la base de la langue, plus développée du côté droit que du côté gauche, du volume d'une noix verte. De profil, on voit que la masse ovoïde, à gros bout antérieur, se prolonge au-dessus du plancher buccal en dessinant le bourgeon lingual exophytique. Son poids est évalué à 8 g.

Le traitement par extrait thyroïdien est remis en route.

A 27 ans (P. 55 kg, T. 147 cm), en janvier 1958, la malade est hospitalisée au Service Maxillo-Facial (Professeur Gosserez) pour intervention.

« On pratique, sous anesthésie générale, avec intubation nasale, l'exérèse de la partie surélevée, avec une hémostase soigneuse. La pièce enlevée a un diamètre de 2,5 à 3 cm pour 1 cm d'épaisseur. Au rasoir de Lagrot, on la découpe en tranches de 1 à 2 mm d'épaisseur. On place les fragments dans du sérum pénicilliné. Après une incision longitudinale du sterno-cléido-mastoidien droit, on met en place un fragment dans l'épaisseur du muscle. On fait la même manœuvre à gauche par une incision horizontale. Fermeture plan par plan. Les suites opératoires sont normales ».

L'examen anatomo-pathologique d'un fragment montre qu'il s'agit d'une thyroïde linguale légèrement adénomateuse et à évolution sclérogène partielle. Les lobules glandulaires sont constitués par un ensemble de petites vésicules renfermant ou non de la colloïde.

A sa sortie du Service, on prescrit 100 U de thyroestimuline par jour pendant trois mois.

Trois mois plus tard (P. 55 kg, T. 147 cm), les signes d'hypothyroïdie réapparaissent. Les règles s'arrêtent. Le cholestérol est à 4,24 g. Le métabolisme de base est de 46 % inférieur à la normale. La malade est, ensuite, perdue de vue.

*
**

A 16 ans, la malade de l'observation 32 (KIN. Simone, cf page 46) présentait une dysphonie et une dysphagie telles qu'un geste chirurgical rapide s'imposait. Devant l'échec de la méthode précédente, une technique de transplantation de la tumeur linguale fut utilisée :

L'intervention (Pr. ag. Wayoff) est pratiquée le 30 novembre 1960. « On transplante la masse ectopique, après l'avoir pédiculée, dans la région sous-mentale médiane ».

Laissée ensuite sans traitement, cette jeune fille reprend sans difficultés ses activités et entre dans une usine de tissage.

Six mois et demi plus tard, elle présente des signes incontestables d'insuffisance thyroïdienne. Elle est infiltrée et a pris 4,5 kg. Le nodule sous-mental est gros comme un pois. Elle est réglée normalement. Sa vivacité a nettement diminué. Elle est légèrement constipée. Le taux du cholestérol est de 2,97 g.

Pour essayer de stimuler la reprise du greffon, aucun traitement substitutif n'est prescrit. Le recul est trop court pour juger du résultat définitif. Nous n'avons pas encore fait de nouvelle épreuve de fixation à l'iode 131.

*
**

Chez le malade de l'observation 54, une transplantation fut essayée, en l'absence de tout signe de compression, dans le but d'améliorer la sécrétion hormonale. L'originalité de la méthode thérapeutique et la confirmation, par l'épreuve de fixation à l'iode 131, de la survie du tissu thyroïdien transplanté nous incitent à donner quelques détails :

Obs. 54 — VOI. Lucie.

Dès sa naissance, on remarque que les extrémités sont froides.

Durant les premiers mois, sa mère constate une anorexie contrastant avec une augmentation de poids anormale, l'hypotonie et le ballonnement de son abdomen et sa constipation. Un médecin consulté porte le diagnostic de myxœdème et commence un traitement par extrait thyroïdien à la dose de 5 cg par jour. L'amélioration est rapide : l'enfant s'éveille, sourit ; elle se tient assise, puis debout.

A 1 an 9 mois (P. 11,420 kg), elle est hospitalisée au Service. Les signes morphologiques d'hypothyroïdie sont modérés. L'examen laryngologique montre un larynx normal, mais une base de langue « qui pourrait abriter une thyroïde aberrante ». L'âge osseux est de 1 mois. Le retard psychomoteur est important.

Une épreuve à l'iode radio-actif montre une hypofixation avec un taux maximum de fixation de 2 % le 1^{er} jour. La recherche directionnelle met en évidence une glande ectopique en position linguale dont le poids est inférieur à 0,5 g.

Les doses quotidiennes d'extrait thyroïdien sont portées à 15 cg.

A 2 ans 11 mois (P. 14,800 kg), on ne note plus qu'une hypertrophie musculaire. Il y a 20 dents. L'âge osseux et l'âge mental sont de 2 ans. Le taux du cholestérol est de 1,35 g.

Une intervention est pratiquée le 18 novembre 1959 par le Professeur Gosserez :

« Incision horizontale préhyoïdienne médiane de 3 cm. Résection du corps de l'os hyoïde, après avoir repéré la région médiane par transfixion de la base de la langue par une aiguille pénétrant sur la ligne médiane au milieu du bord inférieur de l'os hyoïde et ressortant par le foramen caecum en plein dans la masse du goitre hétérotopique. Dissection d'un cylindre musculaire comportant le muscle lingual autour du foramen caecum, le cylindre restant pédiculé par sa portion inférieure et postérieure. Bascule en avant du cylindre et fixation entre les muscles thyrohyoïdiens ».

A 3 ans 9 mois (P. 17,100 kg, T. 90 cm), bien que le traitement substitutif ait été interrompu depuis trois mois et remplacé par des injections de thyroestimuline, 100 U deux fois par semaine pendant six semaines, les signes thyroïdiens sont minimes. Une infiltration légère persiste. La voix reste rauque. Maturation osseuse et développement mental sont normaux. Le taux du cholestérol est de 1,92 g.

On arrête tout traitement pendant un mois pour permettre une nouvelle épreuve à l'iode radio-actif. Celle-ci montre un taux de fixation appréciable :

fixation 1 ^{re} heure :	1,5 %
» 6 ^e heure :	3,2 %
» 1 ^{er} jour :	5,4 %
» 4 ^e jour :	9 %

La recherche directionnelle est rendue difficile du fait du faible taux de fixation. De face, la zone de fixation maximum se trouve aux environs de la fossette mentonnière, comme au cours des examens précédents. De profil, elle est relativement étalée, depuis la région linguale postérieure jusqu'à la région sous-hyoïdienne antérieure. Le déplacement semble donc avoir été postéro-antérieur.

A 3 ans 11 mois (P. 17,600 kg, T. 92 cm), l'infiltration des téguments est nette-avec macroglossie. L'appétit est médiocre et la constipation persiste. Les réactions psychiques sont lentes. Le taux du cholestérol est de 2,40 g.

On juge plus prudent de reprendre le traitement par extrait thyroïdien à la dose de 5 cg, puis 10 cg par jour.

A 4 ans 5 mois (P. 16,600 kg, T. 97 cm), les progrès sont sensibles. L'âge osseux est de 3 ans, l'âge mental de 3 ans 1/2. On augmente la dose d'extrait thyroïdien à 12,5 cg par jour.

Le fait que nous n'ayons jamais trouvé, dans les cas de ce groupe, d'anomalie de l'hormonogénèse associée, nous encourage à pratiquer des transplantations. Cependant le tissu thyroïdien est rarement normal ; si l'aspect anatomique est de type embryonnaire, comme il est fréquent, ou si ce tissu a subi une dégénérescence colloïde, la réduction de la capacité sécrétoire diminue les chances de succès.

La transplantation semble, par contre, l'intervention idéale lorsque surviennent des troubles de compression. Elle supprime ces derniers et laisse la possibilité d'une sécrétion hormonale satisfaisante. Elle est particulièrement indiquée dans les cas de thyroïde linguale relativement volumineuse avec peu ou pas de signes d'insuffisance thyroïdienne.

2 — HYPOTHYROIDIE AVEC GLANDE EN PLACE

Que la fixation de l'iode ¹³¹ soit basse ou au contraire élevée, le problème est ici différent. Le tissu glandulaire est, soit fortement altéré, soit incapable de sécréter une hormone biologiquement normale. L'opothérapie est seule indiquée tant que les résultats de l'homogreffe seront aléatoires.

3 — HYPOTHYROIDIE D'ORIGINE HYPOPHYSAIRE

Le traitement par la thyréostimuline hypophysaire est logique (149). En pratique, comme nous l'avons dit, il est insuffisant. La posologie de cette stimuline est incertaine en raison de l'inégalité des préparations pharmaceutiques et son effet s'épuise rapidement. Enfin, il n'est guère possible de poursuivre indéfiniment son emploi qui exige des injections quotidiennes et onéreuses (109) et qui entraîne à la longue l'apparition d'anticorps.

Tout au plus la T S H peut-elle être une médication d'appoint utile pour sensibiliser l'organisme à l'hormone thyroïdienne (270). La prudence conseille d'utiliser de façon systématique l'extrait thyroïdien à doses modérées. Il est seul capable de suppléer la déficience de la glande cible.

L'intolérance à l'extrait thyroïdien en cas d'insuffisance antehypophysaire se manifeste rarement chez l'enfant. Cette complication est liée, soit à une tare cardio-vasculaire, exceptionnelle à cet âge, soit à une insuffisance surrénale associée qu'il est conseillé de corriger, lorsqu'elle existe, avant de commencer l'opothérapie thyroïdienne.

III — EFFETS DU TRAITEMENT

Les effets du traitement sont jugés sur la rapidité de la maturation osseuse, sur la croissance staturale et sur le développement psycho-moteur ou mental. La rapidité de cette amélioration varie en fonction des modalités du traitement.

1 — MATURATION OSSEUSE

Il faut un délai de 7 semaines à 4 mois pour que soit appréciable la reprise de la maturation osseuse après l'instauration de l'opothérapie aux doses habituelles.

LELONG et JOSEPH (242) ont déterminé les doses moyennes d'extrait thyroïdien nécessaires pour compenser le retard osseux :

- 2 g/kg/an pour gagner 2 ans d'âge osseux en une année,
- 3 g/kg/an pour gagner 3 ans d'âge osseux en une année,
- 4 g/kg/an pour gagner 3 ans 1/2 d'âge osseux en une année.

Ces chiffres ne sont que des points de repère. Il est indispensable de les adapter en fonction du stade de maturation squelettique au début du traitement et, d'une manière plus générale, en fonction de l'étiologie de l'hypothyroïdie qui renseigne sur le degré de carence hormonale du sujet.

A une première période de croissance osseuse accélérée succède une seconde période au cours de laquelle la rapidité de maturation est identique à celle d'un enfant du même âge. C'est durant cette seconde période qu'un surdosage serait dangereux, car il pourrait théoriquement aboutir à une soudure prématurée des cartilages de conjugaison. Il est par conséquent utile de surveiller le rythme de croissance staturale.

2 — CROISSANCE STATURALE

WILKINS (401) et LELONG (242) insistent sur la discordance possible entre la croissance osseuse trop rapide et l'âge statural ou chronologique. La maturation osseuse semble ne dépendre que de la dose d'extrait thyroïdien tandis que la vitesse de croissance staturale dépend également de l'âge de l'enfant.

En réalité ce problème est surtout théorique. Nous avons revu 16 enfants traités depuis plus de cinq ans. Comme le montre le tableau XXXI, le développement statural était satisfaisant et sans discordance majeure avec la maturation osseuse, bien que les modalités thérapeutiques et la régularité de la surveillance aient été variables.

3 — DÉVELOPPEMENT PSYCHO-MOTEUR

Il existe souvent une dissociation entre un développement staturo-pondéral satisfaisant et un éveil psycho-moteur retardé. Pour VON HARNACK (171), le résultat définitif du traitement, au point de vue mental, peut être prévu avec

N° de l'obs.	Etiologie de l'hypothyroïdie	Gravité de l'hypothyroïdie	Début du traitement	Age au moment du contrôle	Q. O.*	Q. S.*
7	Absence de tissu fixant	sévère	1 mois 15 jours	5 ans 11 mois	85	85
12	Ectopie	sévère	3 ans	14 ans	100	90
19	»	sévère	1 an	7 ans	100	105
20	»	fruste	3 ans 1/2	12 ans	100	105
21	»	modérée	2 ans	7 ans 1/2	65	90
25	»	modérée	1 ans 8 mois	9 ans	75	100
30	»	sévère	2 ans	10 ans	70	80
31	»	sévère	6 ans	12 ans 2 mois	65	85
32	»	fruste	7 ans	16 ans	100	90
35	»	sévère	10 mois	13 ans	70	90
42	»	modérée	2 mois	9 ans	90	90
43	»	sévère	8 mois	6 ans	80	80
61	Glande en place fixation faible	sévère	9 mois	9 ans 8 mois	100	90
64	»	modérée	2 ans	7 ans	100	95
69	»	sévère	8 mois	11 ans 4 mois	100	90
73	Glande en place fixation forte	modérée	1 an	11 ans 4 mois	80	95

Tableau XXXI — Résultats comparés entre la maturation osseuse et la croissance staturale.

* Nous avons déterminé un quotient osseux (Q. O.) et un quotient statural (Q. S.) par analogie avec le quotient intellectuel (Q. I.). Ils sont égaux aux rapports de l'âge osseux ou de l'âge statural sur l'âge réel multipliés par 100.

une assez grande certitude au bout de 1 à 2 ans. Durant 5 ans, on est toujours en droit d'espérer une élévation du Q. I. avec une opothérapie intensive. Passé ce délai, une amélioration ne doit plus être attendue. Chez les enfants profondément débiles, il est même permis de décider plus tôt de diminuer les doses d'extrait thyroïdien si la médication substitutive entraîne une agitation incoordonnée, sans augmentation du Q. I.

Notre opinion est un peu différente : en reprenant les observations des malades suivis à la Clinique Médicale Infantile depuis plus de 5 ans, nous constatons que les progrès les plus importants au point de vue psycho-moteur ou psychique sont acquis au bout de 6 mois et qu'après 2 ans, comme l'avait déjà remarqué GESELL (152), l'espoir d'une amélioration du Q. I. est faible.

*
**

En résumé, la rapidité de l'action du traitement se juge essentiellement sur les progrès de la maturation osseuse, appréciables dès les 4 premiers mois. Le risque de soudure épiphysaire prématurée ne doit pas être surestimé : il est, avant tout, nécessaire de donner des doses suffisantes et suffisamment prolongées pour permettre un développement psycho-moteur satisfaisant. La surveillance périodique de la croissance staturale et des acquisitions psycho-motrices et mentales permet d'éviter une dissociation trop importante entre l'âge chronologique et les différents paramètres d'appréciation du développement.

IV — DURÉE DU TRAITEMENT

Le myxœdémateux est-il « condamné à l'opothérapie à perpétuité » selon la formule de MARFAN (277) ? Soulignons tout de suite que, dans la quasi-totalité des cas, avec la seule réserve que nous mentionnons plus loin, il faut répondre par l'affirmative. Tant que le problème des greffes ne sera pas résolu, la thérapeutique restera substitutive. Tout arrêt entraîne une réapparition rapide des symptômes. Comme les parents, et souvent les médecins, ne sont que trop enclins à considérer la guérison comme acquise après la disparition spectaculaire des troubles morphologiques, il est utile d'insister sur l'importance d'un traitement continu si l'on veut éviter la constitution de lésions cérébrales irréversibles.

Nous n'avons trouvé nulle part dans la littérature d'observations de guérison spontanée de myxœdème infantile. Les seuls cas rapportés concernent des hypothyroïdies apparemment bien supportées malgré l'absence du traitement ; il s'agit de sujets atteints de formes frustes de la maladie dont l'activité est à peu près normale. Une régression spontanée de leurs troubles n'a jamais été signalée. Leur insuffisance thyroïdienne est modérée, car leur glande thyroïde conserve une sécrétion hormonale relativement importante, et elle reste modérée. Il faut mettre également à part l'hypothyroïdie transitoire du nourrisson né d'une mère myxœdémateuse (288).

Bien différente est l'histoire de la malade de l'observation 32 (KIN. Simone), rapportée en détail pages 46 et 98 dont un point singulier mérite d'être rappelé : à 7 ans, l'hypothyroïdie, bien que fruste, était incontestable ; un début de traitement n'ayant duré que 3 mois est suivi d'une guérison clinique absolue de l'insuffisance endocrinienne, sans qu'il ait été nécessaire, ultérieurement, de reprendre l'opothérapie. Comme nous l'avons souligné, la découverte d'une thyroïde ectopique linguale permet d'expliquer cette évolution exceptionnelle.

Cette observation de guérison spontanée d'un myxœdème est, à notre connaissance, la première qui ait été rapportée. Elle est une illustration de ces formes limites d'hypothyroïdie, qui répondent toujours à une ectopie. Mais son caractère exceptionnel ne permet pas de remettre en cause la règle encore actuellement applicable à la quasi-totalité des cas de myxœdème, du caractère indéfini de l'opothérapie.

CHAPITRE V

PRONOSTIC

Après que les premières publications des résultats de l'opothérapie eurent attiré l'attention sur l'intérêt d'un traitement substitutif précoce, de nombreux travaux permirent de définir les facteurs qui interviennent dans le pronostic du myxœdème infantile. FREDERICH en 1959 dans sa thèse (142) résume l'évolution des idées à ce sujet. Nous confronterons nos résultats, généralement concordants, avec les conclusions des autres auteurs. Mais nous remarquons avec ces derniers qu'il persiste toujours une certaine marge d'incertitude si sont utilisés les seuls critères pronostiques usuels ; par exemple, une hypothyroïdie traitée précocement et de façon adéquate peut aboutir à un résultat médiocre ou une hypothyroïdie négligée donner un résultat satisfaisant. Nous montrerons que seul le critère étiologique explique de tels faits.

Nous analyserons en premier lieu les résultats d'ensemble permettant de dresser :

- 1 — un bilan somatique.
- 2 — un bilan psycho-moteur ou mental.

Dans une seconde partie, nous passerons en revue les différents facteurs pronostiques en essayant de dégager leur valeur respective.

En conclusion, nous envisagerons le problème d'ensemble de l'avenir mental des myxœdémateux et, en particulier, la question des rapports de l'insuffisance thyroïdienne avec la persistance d'une oligophrénie.

Nous avons exigé un recul minimum de deux ans pour juger le résultat du traitement. Cet intervalle de temps est estimé nécessaire par la majorité des auteurs ; il correspond à la période au cours de laquelle le traitement est susceptible de diminuer ou de supprimer le décalage existant initialement entre le développement somatique et psycho-moteur et l'âge réel. Soixante-deux de nos malades ont été régulièrement suivis durant une période allant de 2 à 28 ans. Le recul moyen est de 6 ans.

I — RÉSULTATS D'ENSEMBLE

1 — BILAN SOMATIQUE

Nous avons retenu trois paramètres simples pour apprécier le résultat somatique : la taille, le poids et la maturation osseuse. Par analogie avec le Q. I. nous avons défini un **quotient statural** (Q. S.)*, un **quotient pondéral** (Q. P.)* et un **quotient osseux** (Q. O.)* en faisant le rapport de l'âge statural, de l'âge pondéral ou de l'âge osseux sur l'âge réel multiplié par 100.

a) Croissance staturale

La taille pour tous les groupes est voisine de la taille normale. Le quotient statural est compris entre 80 et 105 avec une dispersion semblable à celle d'un échantillonnage standard.

La seule exception (Q. S. : 75) concerne une malade (obs. 24) traitée irrégulièrement à partir de 9 ans jusqu'à 24 ans (tableau XXXII).

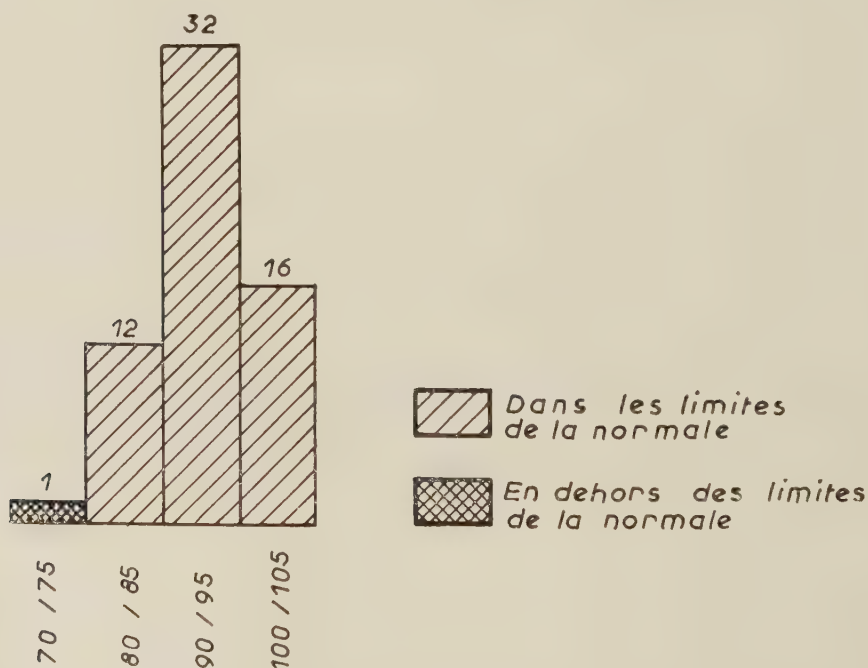


Tableau XXXII — Quotient statural. Résultats d'ensemble.
(sur 61 cas).

* Les chiffres de ces trois quotients sont arrondis aux multiples de 5 voisins.

b) Croissance pondérale

La dispersion des chiffres est plus grande que pour le Q. S., mais dans 80 % des cas le quotient pondéral est compris entre 80 et 115 (tableau XXXIII).

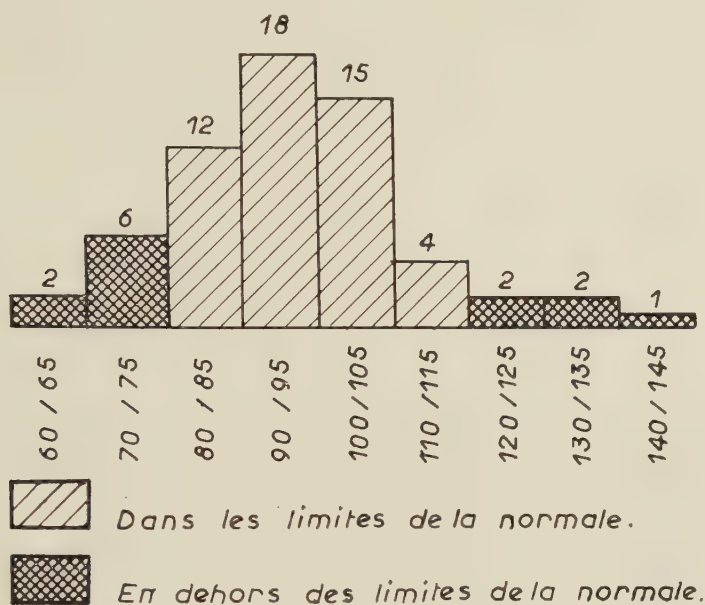


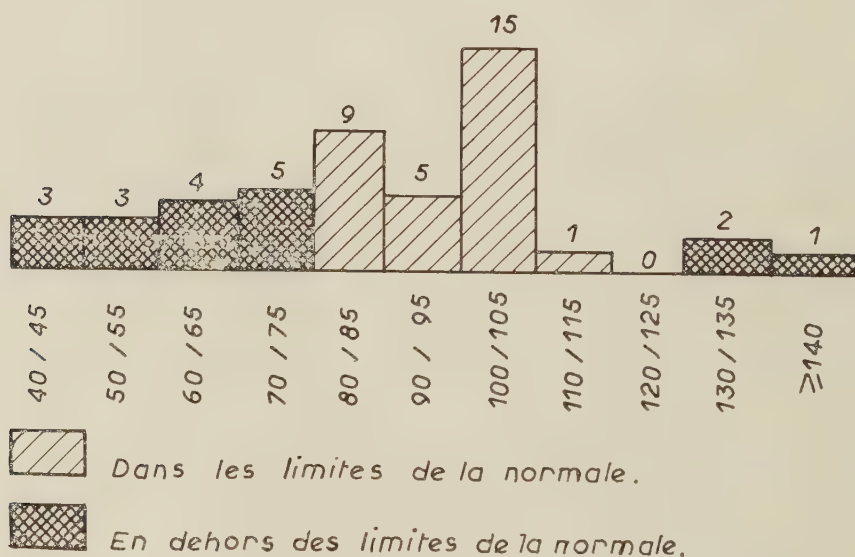
Tableau XXXIII — Quotient pondéral. Résultats d'ensemble.
(sur 62 cas).

Dans 5 cas, ce quotient est égal ou supérieur à 120. Le retard de mise en route et l'irrégularité de la thérapeutique n'expliquent l'excès de poids que pour la malade de l'observation 44 dont les téguments, après 3 ans de traitement, étaient encore infiltrés. Les quatre autres ont été correctement traités ; la relation entre leur obésité et leur affection thyroïdienne est difficile à établir (cf page 62).

Dans 8 cas, le quotient pondéral est inférieur à 75 sans qu'il y ait un déficit statural associé. L'inversion du rapport âge pondéral sur âge statural, en règle supérieure à l'unité chez le myxoédémateux non traité, ne doit être interprétée comme un signe de surdosage thérapeutique que dans l'éventualité rare où, à cette inversion, est associée une avance de la maturation osseuse par rapport à l'âge réel.

c) Maturation osseuse

Etiologie	Nbre	< 50	50/55	60/65	70/75	80/85	90/95	100/105	110/115	≥ 120
1 - Dysgénésie										
a) abs. de fix.	4					2	1		1	2
b) ectopie	26		1	3	5	3	3	9		
2 - Hypoth. av. gl. en place										
a) fix. faible	11	2	1	1		1	1	4		1
b) fix. forte	6	1	1			2		2		
3 - Hypoth. hypophys.	1					1				
Total	48	3	3	4	5	9	5	15	1	3
		15				30				3



Tableaux XXXIV — Quotient osseux quelle que soit l'étiologie.
(sur 48 cas).

Deux fois sur trois, le quotient osseux est compris entre 80 et 115, c'est-à-dire dans les limites de la normale. Dans l'ensemble, les chiffres sont plus dispersés que ceux des quotients statural et pondéral (tableaux XXXIV).

Dans le groupe des dysgénésies avec absence de fixation, le Q. O. est, de façon constante, satisfaisant. Ce fait s'explique par la précocité du traitement, conséquence de la sévérité de l'hypothyroïdie. Le retard osseux n'est donc pas un témoin de la gravité initiale du myxœdème, mais seulement l'indice d'une thérapeutique inadéquate.

Dans 1 cas d'ectopie et dans 5 cas d'hypothyroïdie avec glande en place, le Q. O. est inférieur à 60 ; quatre fois (obs. 18, 65, 74, 76), le traitement a été soit tardif, soit irrégulier ; deux fois (obs. 66 et 67), le médicament utilisé était de la triiodothyronine dont les résultats sont, à notre avis (cf page 94), plus aléatoires que ceux de l'extrait thyroïdien.

Dans les 3 observations (obs. 15, 51 et 58) où le quotient osseux est supérieur à 130, la taille est normale. Cette constatation confirme notre opinion déjà notée au chapitre IV, à savoir que le risque d'arrêt de la croissance staturale par soudure précoce des épiphyses au cours du traitement est minime, à condition d'observer les règles posologiques usuelles.

2 — BILAN PSYCHO-MOTEUR OU MENTAL

L'appréciation du niveau psycho-moteur ou mental présente chez un hypothyroïdien des difficultés spéciales. En particulier, deux traits de son caractère, sa passivité et sa lenteur, gênent l'interprétation des tests usuels et exigent de la part du psychologue, en plus de la patience, une grande habitude de ce genre de malades. Les résultats pessimistes d'un examen superficiel seront souvent modifiés après une étude plus minutieuse.

La grande majorité de nos enfants ont été testés à plusieurs reprises par la même psychologue*. Les tests utilisés ont été ceux de GESELL, BOREL - MAL-SONNY, Terman et dans quelques cas le *Progressive Matrices 47* (P. M. 47). Le niveau scolaire a permis dans certains cas d'apporter une précision supplémentaire.

Pour juger le résultat sur le plan psychique, nous avons déterminé un **quotient intellectuel** (Q. I.). Lorsque l'enfant est petit, il serait préférable de parler de niveau de développement psycho-moteur mais, par souci de clarté et pour simplifier les comparaisons, nous n'avons employé, quel que soit l'âge, que les initiales Q. I. consacrées par l'usage.

Ce quotient intellectuel est un chiffre-repère dont la valeur est relative puisque les différents aspects de développement ont, le plus souvent, des niveaux décalés les uns par rapport aux autres. Cependant la définition d'un niveau moyen de développement psychique est possible ; elle permet de suivre l'évolution mentale de l'enfant.

Notre cotation est sévère, notamment pour les chiffres de 70 à 100. Elle est environ 10 points en dessous de celle de WECHSLER (393). Plutôt que d'utiliser les termes de débile, imbecile et idiot, dont les âges limites de référence varient avec les auteurs, ou celui imprécis d'oligophrène, nous préférons employer la notation simple suivante :

80 à 100	bon (enfants pouvant être considérés comme normaux)
70 à 79	médiocre
50 à 69	mauvais
< 50	très mauvais (imbéciles, idiots, oligophrènes)

Echelle des résultats selon le Q. I.

* Nous remercions Mme LAPIERRE qui, assistée de Mlles ENEL et LECOMTE, a rempli, de façon parfaite, cette tâche.

Le tableau XXXV donne les résultats mentaux d'ensemble pour 60 cas :

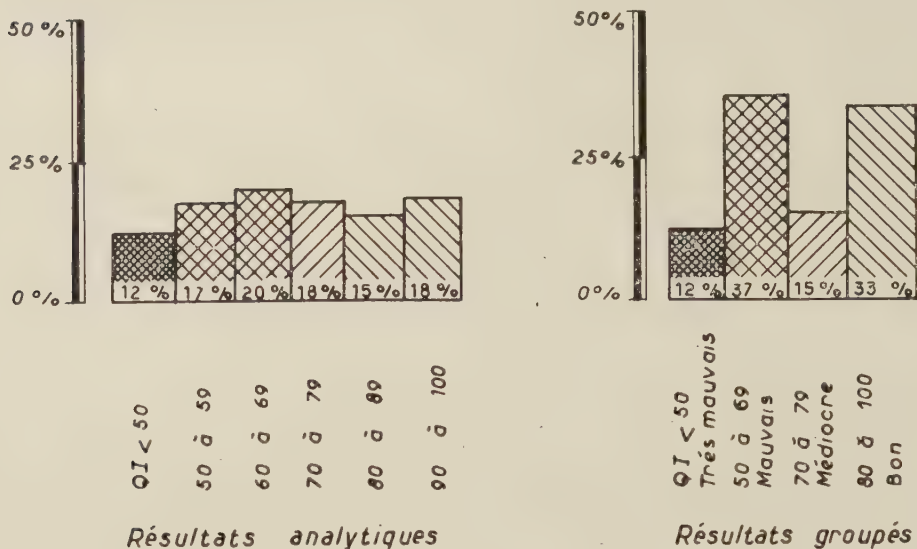


Tableau XXXV — Quotient intellectuel : résultats globaux
(sur 60 cas, en pourcentages).

Dans un tiers des observations, le résultat est satisfaisant (Q. I. compris entre 80 et 100). Une fois sur deux l'enfant reste un débile mental (Q. I. compris entre 50 et 80). Dans un peu plus d'un dixième des cas, le résultat est très mauvais (Q. I. inférieur à 50).

Ces proportions sont différentes de celles rapportées par les autres auteurs. En 1939, WILLOT (409) sur 16 malades trouve 7 bons résultats, 5 médiocres et 4 mauvais. En 1948, LELONG et JOSEPH (239) sur 5 malades note 1 excellent résultat, 3 résultats médiocres et 1 mauvais.

Dans le tableau XXXVI, les résultats des séries récentes sont comparés aux nôtres.

Même en faisant la part du coefficient personnel d'appréciation, il faut reconnaître que ces chiffres ne sont pas superposables. Les différences s'expliquent par la non-homogénéité des séries. Les nombreux facteurs que nous allons analyser interviennent dans la détermination de l'avenir mental des myxoédémateux et modifient, selon leur incidence, les chiffres des résultats.

Auteurs	Année de publication	Nombre de cas	% < 50	% 50 à 59	% 60 à 69	% 70 à 79	% 80 à 89	% 90 à 100
RADWIN — MICHELSON — BERMAN — KRAMER (323)	1949	12		25		16,5	25	33,5
TOPPER (376)	1951	18		38		0	12	50
BERGSTRAND — D'AVIGNON (29)	1955	100		58		25		17
SMITH — BLIZZARD — WILKINS (357)	1957	128	27,4				28,1	29,7
CANLORBE — LELONG (73) — ARON (15)	1959	39	23	30		27		20
FREDERICH (142)	1959	65	26		49		24	
Clin. Médic. Infantile Nancy (Pr NEIMANN)	1962	60	12	17	20	18	15	18

Tableau XXXVI — Quotient intellectuel.
Résultats globaux dans les études statistiques récentes.

II — ÉLÉMENTS DU PRONOSTIC MENTAL

Durant les premières années de ce siècle, l'effet spectaculaire de l'opothérapie fit envisager avec optimisme le pronostic lointain du myxœdème. On s'est rapidement aperçu que de meilleurs résultats étaient obtenus lorsque le traitement était précoce et bien conduit. Ce point reste valable (257) ; il n'est pas essentiel.

Il fallut par la suite rechercher les raisons des échecs fréquents dont on ne pouvait accuser le retard ou l'insuffisance thérapeutique. L'importance de la gravité de la déficience thyroïdienne, jugée sur la précocité d'apparition et la sévérité du tableau clinique initial, fut alors mise en évidence et permit de prévoir le pronostic avec une marge d'erreur plus réduite.

Pourtant, il existait des observations de myxœdémateux, au tableau clinique franc, dont l'évolution était paradoxalement favorable malgré l'absence ou l'insuffisance de traitement. C'est le cas par exemple de la première malade de la Clinique Médicale Infantile chez laquelle fut découverte une ectopie thyroïdienne :

Obs. 31 — JAJ. Danièle.

A 4 ans, premiers signes. A 6 ans, diagnostic. Jusqu'à 8 ans, traitement insuffisant.

A 8 ans (P. 19,900 kg, T. 39 cm), l'hypothyroïdie est encore évidente, mais le retard mental n'est que d'un an.

Une épreuve à l'iode radio-actif est faite en novembre 1956 avec une dose de 25 microcuries. C'est la première fois pour cette épreuve qu'est utilisé le compteur directionnel de Corbett et Honour jusque là réservé aux cartographies. La fixation est à peu près nulle.

Ce résultat était surprenant, car, étant donnée l'allure clinique de la maladie, on pouvait s'attendre à trouver une fixation basse, mais non pas nulle. Inversement, s'il s'agissait d'une athyréose, comme le traitement avait été tardif et insuffisant, le myxœdème aurait dû être, à cet âge, manifeste.

L'examen est réitéré 8 jours plus tard avec un compteur global après administration de 87 microcuries ; on décèle alors une activité faible mais mesurable :

fixation 1^{re} heure : 1 %

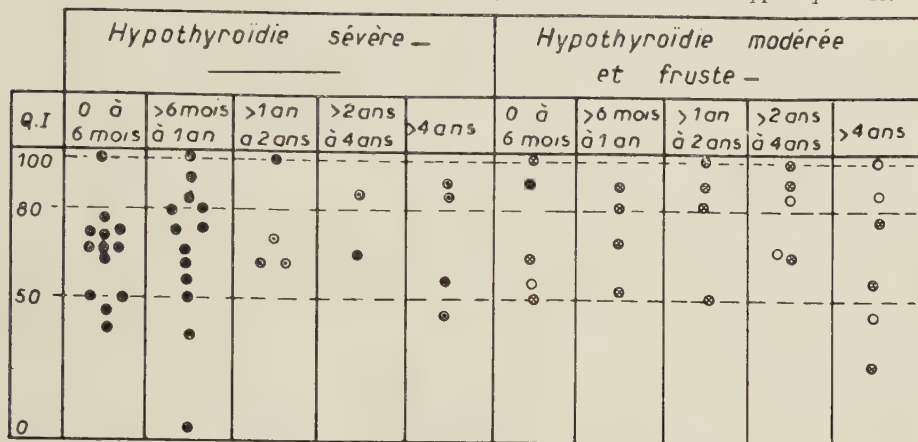
» 1^{er} jour : 9 %

Reprenant alors le compteur directionnel, l'opérateur remonte jusqu'au menton et met en évidence, au niveau de la région hyoïdienne haute, médiane et droite, une thyroïde ectopique.

Cette observation incita à faire une recherche topographique systématique des restes thyroïdiens chez tous les myxœdémateux vus au Service. La découverte de l'importance numérique des cas de dysgénésie conduisit naturellement à rechercher le rôle joué par le facteur étiologique dans la détermination du pronostic ; ce rôle est capital et permet d'apporter une explication rationnelle aux discordances évolutives jusqu'alors observées.

1 — ROLE DU TRAITEMENT

Dans le tableau XXXVII, le résultat mental est donné en fonction de la précocité du traitement, compte tenu de la gravité initiale de l'hypothyroïdie.



Hypothyroïdie ● Sévère précocement ○ Sévère tardivement ⊗ Modérée ○ Fruste

Tableau XXXVII — Résultat mental en fonction de la précocité du traitement
(sur 60 cas).

Le bénéfice d'un traitement précoce n'est pas évident dans le groupe des hypothyroïdies modérées et frustes. Il est plus visible dans le groupe des hypothyroïdies d'emblée sévères ; si le traitement a été instauré avant l'âge d'un an et surtout avant l'âge de six mois, les résultats sont un peu meilleurs.

Mais, en définitive, l'écart statistique est faible, aussi SMITH (357), WILKINS (402) et BERNHEIM (34) ont-ils pensé que la précocité de l'opothérapie en fonction de l'âge de l'enfant importe moins que la précocité du traitement par rapport à la date d'apparition des premiers symptômes, c'est-à-dire la durée de la période d'hypothyroïdie. Les schémas qu'ils présentent à l'appui de cette hypothèse sont convaincants.

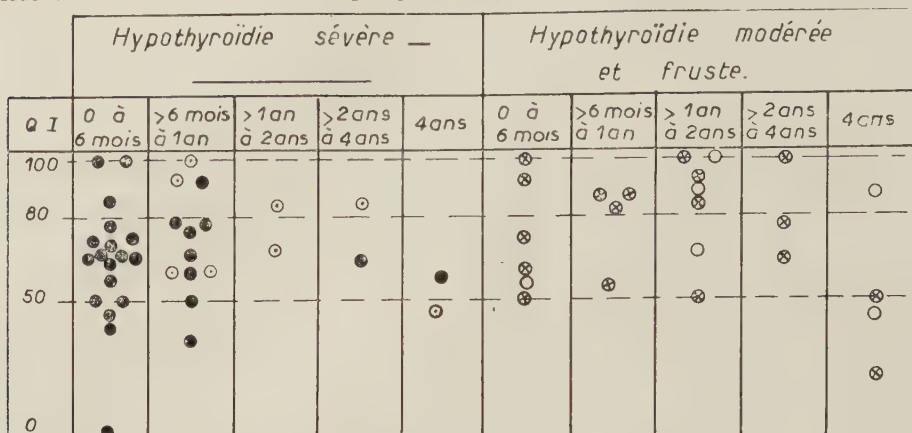
Pourtant notre tableau XXXVIII n'est pas plus probant que le précédent.

Il est certes difficile, comme le souligne FREDERICH (142), de déterminer de façon exacte la date de début de l'hypothyroïdie. Par exemple, en cas d'ectopie, il est souvent impossible de préciser quand ont débuté les signes cliniques d'insuffisance thyroïdienne (cf page 40). Mais l'ensemble des résultats ne doit guère en être modifié.

En réalité, la non-concordance fréquente entre un traitement correct et un développement mental satisfaisant, qu'avaient déjà remarqué de nombreux auteurs (15 - 18 - 29 - 68 - 152 - 158 - 323 - 357 - 364 - 376), s'explique, comme nous le verrons, par les différences d'étiologie. Le résultat mental d'un myxœdème sévère, en général diagnostiqué et donc traité tôt, dépend essentiellement de la sévérité du déficit hormonal et surtout du caractère ante-natal de ce déficit. Inversement, le pronostic mental d'une hypothyroïdie fruste, même diagnostiquée et traitée tardivement, reste favorable.

C'est pourquoi, il semble exister globalement une relation assez paradoxale entre la précocité du traitement et la sévérité du pronostic mental. Le bénéfice relatif d'une thérapeutique précoce n'apparaît que si on isole des groupes de

malades dont le degré d'insuffisance thyroïdienne est identique ; il n'est bien visible dans le tableau XXXVIII que pour le groupe des hypothyroïdies sévères.



Hypothyroïdie ☒ Sévère précocement ☐ Sévère tardivement ☐ Modérée ☐ Fruste

Tableau XXXVIII — Résultat mental
en fonction de la durée de la période d'hypothyroïdie
avant l'instauration du traitement
(sur 60 cas).

Nous n'insisterons pas sur l'importance d'une posologie adéquate (142 - 242 - 258 - 376 - 409), ni sur la nécessité de la régularité de la thérapeutique afin d'obtenir rapidement un état d'euthyroïdie permettant un développement normal.

2 — ROLE DE LA PRÉCOCITÉ DE L'HYPOTHYROIDIE

Etant donné le rôle joué par la thyroïde au cours de la période embryonnaire et fœtale dans le développement du système nerveux (cf page 38), la précocité de l'hypothyroïdie est un facteur déterminant du pronostic mental comme l'ont souligné WILKINS (402), SMITH (357), ARON (15) et BERNHEIM (34). Nous avons confirmé ce fait dans le tableau XXXIX.

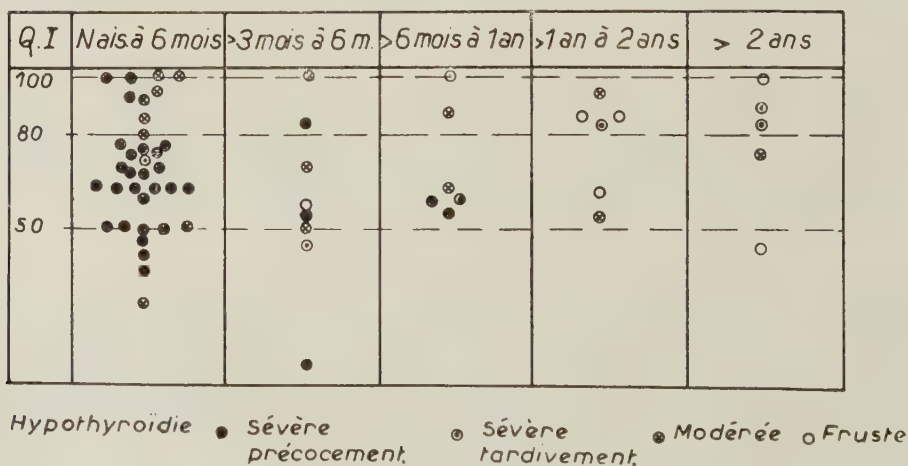


Tableau XXXIX — Résultat mental en fonction de l'âge
au moment du début clinique de l'hypothyroïdie
(sur 60 cas).

La moyenne des Q. I. est plus élevée au fur et à mesure qu'augmente l'âge du début (tableau XL) :

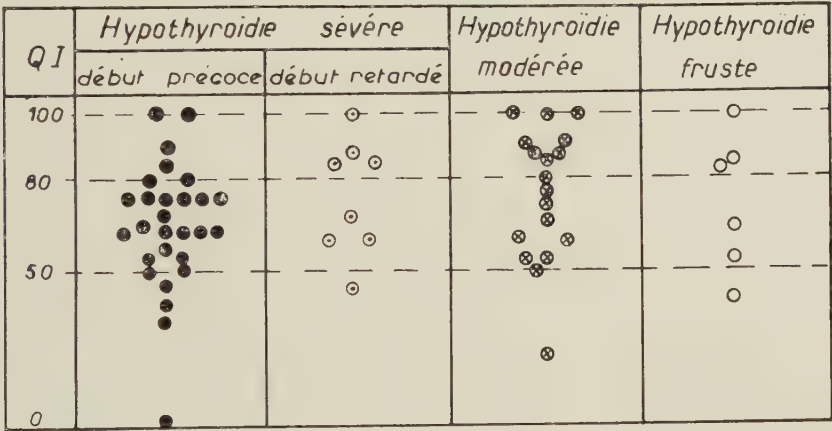
Nombre de cas	Age du début clinique	Q. I. moyen
43	0 à 6 mois	66
6	6 mois à 1 an	71
6	1 an à 2 ans	76
5	2 ans à 4 ans	78

Tableau XL — Q.I. moyen en fonction de l'âge du début clinique.

Lorsque l'hypothyroïdie s'est manifestée cliniquement avant l'âge de 6 mois, et nous estimons que, dans cette éventualité, le début réel de l'insuffisance thyroïdienne remonte à la période intra-utérine, le résultat mental est dans l'ensemble médiocre. Cependant, dans un quart des cas de ce type (8 sur 36), le Q. I. est égal ou supérieur à 80. Ce fait prouve que la corrélation entre la précocité du début de l'hypothyroïdie et la sévérité du pronostic mental n'est pas absolue : nous montrerons plus loin comment la présence d'une thyroïde ectopique permet d'expliquer la possibilité de myxœdème apparemment intense et à début précoce dont l'évolution est en fin de compte favorable.

3 — ROLE DE LA GRAVITÉ INITIALE DE L'HYPOTHYROIDIE

La gravité du tableau clinique est d'appréciation relative. Nous avons distingué au chapitre II quatre formes cliniques d'hypothyroïdie : sévère précocement, sévère tardivement, modérée et fruste. Le résultat mental d'ensemble est quelque peu différent dans chaque groupe (tableau XLI).



Hypothyroïdie ● Sévère précocement ⊙ Sévère tardivement ⊗ Modérée ○ Fruste

Tableau XLI — Résultat mental en fonction de la gravité initiale de l'hypothyroïdie (sur 60 cas).

La moyenne des Q.I. est sensiblement plus basse dans le groupe des hypothyroïdies sévères à début précoce que dans les trois autres groupes (tableau XLII).

Si nous ne considérons que les bons résultats (Q. I. ≥ 80), nous arrivons à une constatation analogue (tableau XLIII).

Nombre de cas	Gravité initiale de l'hypothyroïdie	Q. I. moyen
28	précocement sévère	65
8	tardivement sévère	73
18	modérée	73
6	fruste	72

Tableau XLII — Q. I. moyen en fonction de la gravité initiale de l'hypothyroïdie.

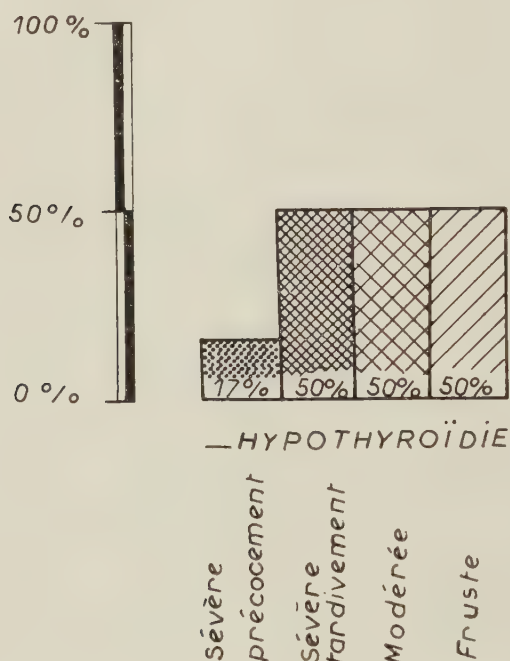


Tableau XLIII — Pourcentage de bons résultats (Q. I. $\geq$ 80) en fonction de la gravité initiale de l'hypothyroïdie.

13

Après ROLLESTON (335) qui, en 1934, signalait le pronostic mental mauvais de « crétinisme nerveux », WILKINS (402) souligne que la persistance de symptômes neurologiques tels que spasticité, incoordination marquée, tremblement ou nystagmus, lorsque l'euthyroïdie a été obtenue, laisse présager un résultat mental médiocre. Cependant il s'agit de troubles rares (15) dont nos observations ne font qu'exceptionnellement mention.

Nous manquons de documents pour apprécier la valeur de l'électro-encéphalogramme. TOPPER (376) accorde à l'E. G. initial et à ses modifications sous traitement une importance pronostique majeure. ARON (15) et FREDERICH (142) sont plus réservés et notent l'inconstance et la non spécificité des anomalies rencontrées.

Mais, en définitive, une appréciation purement clinique de la gravité initiale de l'hypothyroïdie ne permet pas de prévoir avec précision l'avenir mental d'un myxœdémateux.

4 — ROLE DE L'ETIOLOGIE

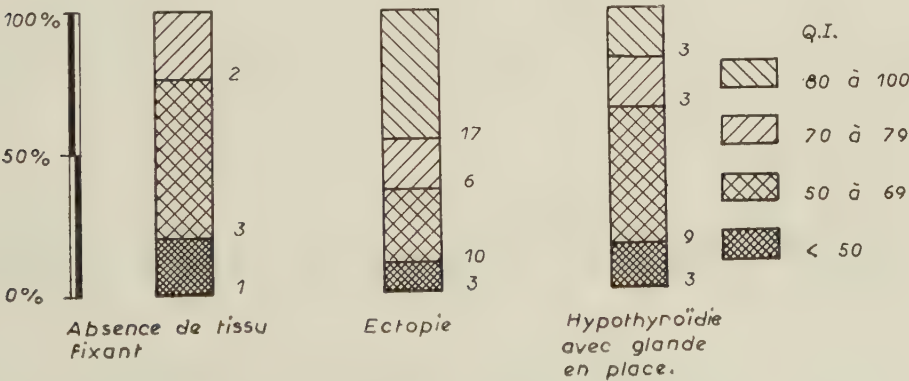
La distinction ancienne, et jusqu'à nos jours classique, entre myxœdème congénital et myxœdème acquis reposait en partie sur un argument pronostique : on opposait l'avenir mental sévère du myxœdémateux athyréotique à celui, plus favorable, de l'enfant dont la glande thyroïde, d'abord normale, n'aurait été que secondairement lésée ou détruite. C'était encore l'opinion de WIELAND (400) en 1932, WILLOT (409) en 1937 et même de SMITH (357) et de WILKINS (402) en 1957.

Les études récentes de JOSEPH, CANLORBE et JOB (199), FREDERICH (142), BERNHEIM (34) et SVENDSEN (364) ont attiré l'attention sur l'importance de l'étiologie comme facteur pronostique sans toutefois lui attribuer la place primordiale que nous estimons pouvoir lui assigner.

Dans les tableaux XLIV, le rôle de l'étiologie apparaît clairement.

Etiologie	Nombre de cas	tr. mauvais Q I < 50	mauvais 50 à 69	médiocre 70 à 79	bon 80 à 100
Abs. de tissu fixant	6	1	3	2	0
Ectopie (36) hypoth. sévère modérée fruste	15 17 4 { 21	1 1 1 { 2 } 3	6 3 1 { 4 } 10	4 2 0 { 2 } 6	4 11 2 { 13 } 17
Hypoth. avec gl. en place (17) — fix. faible — fix. forte	11 6	2 1 { } 3	6 2 { } 8	2 1 { } 3	1 2 { } 3
Hypothyroïdie hypophysaire	1		1		
Total	60	7	22	11	20

I — Résultat mental en fonction de l'étiologie de l'hypothyroïdie.



Tableaux XLIV — II — Résultat mental en fonction de l'étiologie (en pourcentages ; les chiffres à droite des colonnes correspondent aux nombres absolus de cas).

Les résultats que nous allons analyser en détail montrent dans leur ensemble que le pronostic mental est meilleur dans la catégorie des dysgénésies avec ectopie que dans la catégorie des hypothyroïdies avec glande en place, et dans cette dernière que dans la catégorie des dysgénésies avec absence de tissu fixant.

1) Hypothyroïdie par dysgénésie

a) Absence de tissu fixant

Un point est remarquable : dans ce groupe il n'y a aucun bon résultat (Q. I. ≥ 80). Un retard ou une irrégularité du traitement n'en sont pas responsables, comme le montre le tableau XLV.

N° de l'observation	Gravité de l'hypothyroïdie	Traitement				Résultat mental (Q. I.)
		Age d'instauration	Médicament	Régularité	Durée	
1	sévère	4 mois	E	bonne	5 ans	66
2	sévère	11 mois	Tx + E	?	2 ans 3 m.	75
3	sévère	2 mois 1/2	Tr + E	bonne	3 ans	78
4	sévère	2 mois	E + Tr	bonne	4 ans	66
5	sévère	3 ans	Tx	irrég. jusqu'à 4 ans 1/2	6 ans 1/2	44
7	sévère	1 mois 1/2	E	bonne	5 ans 1/2	44

(E = extrait thyroïdien ; Tx = thyroxine ; Tr = triiodothyronine)

Tableau XLV — Résultat mental dans le groupe des hypothyroïdies avec absence de tissu fixant.

Dans les observations 1, 3, 4 et 7, le traitement a été précoce et régulier et le Q. I. malgré cela est resté inférieur à 80 ; dans l'observation 7, il est même égal à 44.

La règle dans ce groupe est un résultat mental médiocre ou mauvais. Il est probable que le déficit hormonal intra-utérin crée des lésions cérébrales que ne fera jamais disparaître complètement le traitement thyroïdien, serait-il parfait. Les résultats très mauvais sont pourtant rares, en partie parce qu'à cause de la précocité et de la gravité de l'hypothyroïdie, la thérapeutique est en général commencée dès les premiers mois.

b) Ectopie

Toutes les formes cliniques sont représentées dans ce groupe et le pronostic mental dépend, à côté des facteurs que nous venons d'étudier, de deux éléments supplémentaires essentiels : le taux maximum de fixation de l'iode 131 et l'index thyroïdien.

1 — Taux maximum de fixation de l'iode 131

FREDERICH (142) avait remarqué qu'il existe une corrélation que nous retrouvons dans le tableau XLVI entre le taux maximum de fixation de l'iode 131 et le résultat mental.

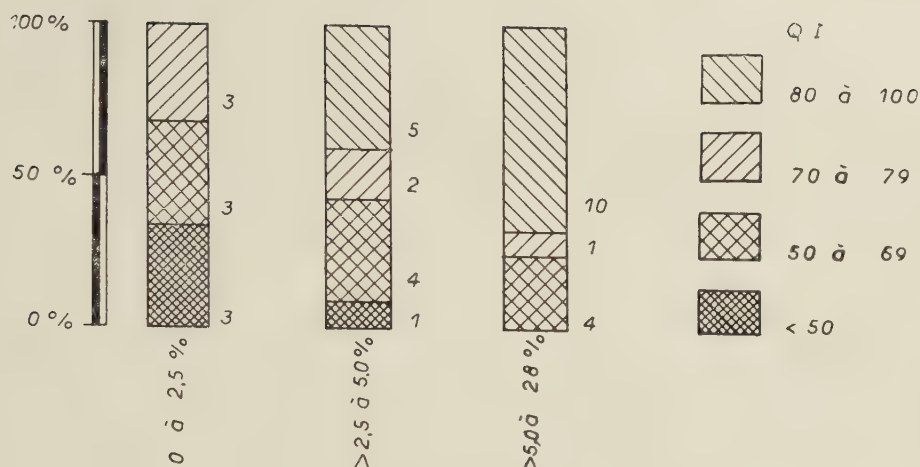


Tableau XLVI — Résultat mental
en fonction du taux maximum de fixation de l'iode radio-actif
dans le groupe des ectopies
(en pourcentages ; les chiffres à droite des colonnes
correspondent aux nombres absolus de cas).

Lorsque le taux maximum de fixation est égal ou inférieur à 2,5 %, le résultat mental n'est jamais bon ($Q. I \geq 80$), exactement comme dans le groupe des myxœdémateux n'ayant pas de tissu fixant (tableau XLIV). Un taux supérieur à ce seuil de 2,5 % semble au contraire prouver l'existence de restes thyroïdiens ayant été suffisants au cours de la période intra-utérine pour préserver l'enfant de lésions nerveuses irréversibles. Enfin, quand ce taux est supérieur à 5 %, le résultat mental est bon deux fois sur trois et il n'est jamais très mauvais ($Q. I. < 50$) quelles qu'aient été la gravité de l'hypothyroïdie et la qualité du traitement.

2 — Index thyroïdien

L'index thyroïdien qui, rappelons-le, est le rapport du poids de la glande (en grammes $\times 10.000$) au poids du corps est un élément important d'appréciation du défaut du développement de la thyroïde (cf page 40). Il existe probablement un parallélisme étroit entre ce chiffre et le résultat mental. Nous n'avons malheureusement pas pu le vérifier, car cet index, pour avoir de la valeur, doit être calculé avant qu'un traitement n'ait entraîné l'involution du tissu thyroïdien, et en fonction de l'âge puisque, chez l'enfant normal, il diminue progressivement au fur et à mesure de la croissance. En tenant compte de ces conditions, nos résultats sont trop fragmentaires pour être utilisés.

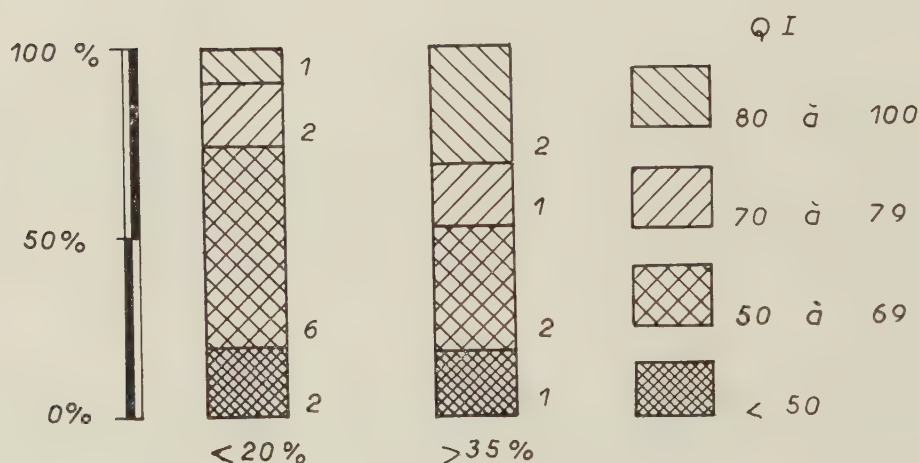
En conclusion, le concept d'ectopie permet d'expliquer l'évolution paradoxale de certains myxœdémateux qui, malgré une insuffisance thyroïdienne précoce et apparemment sévère, acquièrent, s'ils sont correctement traités, un développement mental parfait ; un fragment de tissu thyroïdien les a mis à l'abri, au cours de la vie intra-utérine, de lésions nerveuses irréversibles.

2) Hypothyroïdie avec glande en place

Il est malaisé de se faire une idée d'ensemble pour ce groupe hétérogène d'observations d'hypothyroïdie avec ou sans goître, familiale ou non. Cependant les critères pronostiques énoncés précédemment sont encore valables. Nous avons, de plus, noté une corrélation entre le taux maximum de fixation et le résultat mental (tableaux XLVII).

Taux maximum de fixation		de cas Nombre	Q I < 50	50 à 69	70 à 79	80 à 100
Fix. faible	0 à 2,5 %	2		1	1	
	> 2,5 à 5 %	1	1			
	> 5 à 20 %	8	1	5	1	1
Fix. élevée						
	> 35 %	6	1	2	1	2
Total		17	3	8	3	3

I — Résultat mental



Tableaux XLVII — II — Résultat mental
dans le groupe des hypothyroïdies avec glande en place,
en fonction du taux de fixation maximum
(en pourcentages ; les chiffres à droite des colonnes
correspondent aux nombres absolus de cas).

Mais ce taux a une influence moins grande sur le pronostic dans ce groupe que dans le groupe des dysgénésies ; dans le cas où existe, par exemple, une anomalie de l'hormonogénèse, ce taux n'est pas lié de façon directe au degré d'insuffisance thyroïdienne et, par conséquent, au résultat mental comme l'indique le tableau XLVIII.

3) Hypothyroïdie hypophysaire

Dans la seule observation dont nous puissions faire état (obs. 78 — DAL. Jean-Luc), le résultat mental est mauvais avec un Q. I. de 57.

N° de l'obs.	Type de l'anomalie	Taux max. de fix.	Grav. de l'hypoth.	Traitement			Q. I.
				Début	Régul.	Durée	
74	Déficit partiel de l'hormonogénèse	50 %	modérée	3 mois	irrég.	5 ans 1/2	91
75	} Défaut de couplage des D I T	39 %	modérée	11 ans	arrêt à 12 ans	3 ans	25
76		67 %	modérée	11 ans 3 m.	bonne	2 ans	52
77		35 %	modérée	3 ans 3 m.	bonne	2 ans 1/2	62

Tableau XLVIII — Résultat mental dans 4 cas d'hypothyroïdie par anomalie de l'hormonogénèse.

**

En définitive, il semble qu'il faille accorder à l'étiologie de l'hypothyroïdie un rôle de premier plan parmi les éléments du pronostic. Ce facteur conditionne d'ailleurs en grande partie la précocité et la gravité de l'insuffisance thyroïdienne.

Lorsqu'on ne peut pas mettre en évidence de tissu fixant, le résultat mental n'est jamais bon, quel que soit le traitement. Il est le plus souvent médiocre ou mauvais.

En cas d'ectopie, si l'on tient compte, en plus des critères classiques, du taux maximum de fixation de l'iode radio-actif et surtout de l'index thyroïdien, il est possible de prévoir avec une grande précision l'avenir mental. La proportion plus importante de bons résultats rencontrée dans ce groupe est due, de toute évidence, à la présence de restes thyroïdiens relativement volumineux.

Si l'épreuve à l'iode 131 montre que la glande thyroïde est en place, le pronostic dépend également pour une bonne part du taux maximum de fixation.

Il nous manque, pour avoir une opinion sur le résultat mental des hypothyroïdies hypophysaires, une série homogène d'observations.

III — CONCLUSIONS SUR L'AVENIR MENTAL DES MYXŒDÉMATEUX

L'accord est actuellement réalisé sur les conditions permettant d'expliquer les résultats mentaux satisfaisants. Il est nécessaire que soient réunies la plupart ou la totalité des conditions suivantes :

- 1 — déficit hormonal assez modéré au cours de la période intra-utérine pour empêcher l'apparition de lésions cérébrales irréversibles ;
- 2 — insuffisance thyroïdienne peu sévère et, en particulier, absence de troubles neurologiques ;
- 3 — précocité de la thérapeutique par rapport à la date d'apparition des premiers symptômes ;
- 4 — régularité d'une opothérapie exactement adaptée.

Par ailleurs, l'étude de l'étiologie de l'hypothyroïdie, notamment la mise en évidence d'une dysgénésie et la détermination de son type, donne d'emblée la possibilité de prévoir, avec une marge d'erreur réduite, et sous réserve d'un traitement correct, l'évolution psychique d'un enfant pour lequel est porté le diagnostic de myxœdème.

**

Mais il reste le problème difficile des mauvais résultats mentaux, c'est-à-dire celui de la responsabilité de l'insuffisance thyroïdienne dans la survenue d'une encéphalopathie*.

Trois conceptions s'opposent actuellement à ce sujet (BERNHEIM, 34). Dans la première, l'encéphalopathie et l'hypothyroïdie ne seraient que deux anomalies associées. Les partisans de la deuxième admettent qu'une lésion cérébrale primitive peut être à l'origine de l'insuffisance thyroïdienne. Enfin la troisième, en réalité la plus ancienne, considère les lésions cérébrales comme secondaires à l'hypothyroïdie.

Nous n'apporterons dans la discussion que les arguments tirés des données étiologiques exposées précédemment. Le point particulier des hypothyroïdies par insuffisance de la stimulation hypophysaire, abordé page 17 sera écarté.

1 — Encéphalopathie et hypothyroïdie, anomalies associées

Envisageons d'abord le cas des dysgénésies. Pour concevoir un facteur malformatif commun à l'origine de la dysgénésie thyroïdienne et de l'encéphalopathie, il faudrait envisager l'hypothèse d'une embryopathie jusqu'à la fin du troisième

* Le terme d'encéphalopathie myxœdémateuse est consacré par l'usage, mais le terme d'oligophrénie doit être employé lorsque n'existe qu'une arriération mentale.

mois de la vie intra-utérine, la morphologie générale de la glande thyroïde est acquise (cf page 9). Or, dans les 57 observations de ce type, nous n'avons jamais noté de stigmates d'une telle embryopathie ; nous n'avons trouvé aucune malformation morphologique, ni anomalie viscérale associées.

Pour le groupe restreint d'observations d'hypothyroïdie avec glande en place, le problème est un peu différent et mériterait des travaux complémentaires. Remarquons seulement qu'il est difficile d'expliquer l'association d'une malformation cérébrale et d'un processus immunologique ou d'une anomalie de l'hormonogénèse qui paraissent être les causes principales de ce type d'hypothyroïdie.

Cependant, dans quelques rares observations, l'inefficacité quasi-complète de l'opothérapie sur le retard psychique est en faveur d'une simple coïncidence entre hypothyroïdie et encéphalopathie. C'est sans doute le cas lorsqu'on note dans les antécédents des incidents obstétricaux (cf obs. 7, 10, 60, 68, 69, 75 — tableau XLIX), dont nous rappelons la fréquence chez les myxoédémateux (cf page 35), ou lorsqu'existent dès les premiers mois de la vie des troubles neurologiques tels que spasticité, nystagmus, incoordination motrice, dont WILKINS (402) a souligné le caractère péjoratif ; seule notre observation 23 (cf tableau XLIX) est susceptible d'être rangée dans cette dernière catégorie.

2 — Encéphalopathie cause de l'hypothyroïdie

En se basant sur une série d'arguments cliniques, biologiques, électro-encéphalographiques, pneumo-encéphalographiques et thérapeutiques, certains auteurs avec CHAPTAL et JEAN (81 - 82) estiment pouvoir isoler une forme de myxoédème secondaire à une encéphalopathie. Ils invoquent dans leur pathogénie, à côté d'une « action directe sur la trophicité de la glande » dont ils reconnaissent qu'elle n'est pas prouvée, « une action inhibitrice de l'hypothalamus sur la sécrétion de T S H hypophysaire ou une atteinte hypophysaire indirecte à la suite de lésions du système porte » (190). Mais, comme la réponse au test à la T S H* serait dans tous les cas franchement positive (82), la distinction entre ces hypothyroïdies par encéphalopathie et les hypothyroïdies hypophysaires est imprécise.

Notre étude nous a amené à la conviction qu'aucune de nos observations ne répond à cette conception. Partant des notions étiologiques fondamentales définies dans notre première partie, nous jugeons nécessaire de tenir compte, dans les cas où s'associe une hypothyroïdie et une arriération mentale importante, irréductible, accompagnée ou non de signes neurologiques, de la situation du tissu thyroïdien détecté par l'iode radio-actif.

a) Il existe une dysgénésie

Pour une raison analogue à celle énoncée au paragraphe précédent, cette dysgénésie ne peut pas être secondaire à une atteinte cérébrale, car une telle hypothèse impliquerait l'existence d'une embryopathie susceptible, de plus, d'agir sur la migration thyroïdienne, embryopathie dont nous n'avons trouvé aucune trace chez nos malades.

b) La glande thyroïde est en place

Dans cette éventualité, il est impossible d'invoquer une lésion cérébrale à l'origine, par exemple, d'un processus immunologique ou d'une anomalie congénitale de l'hormonogénèse. Par ailleurs, l'existence de corrélations entre l'intensité

* GILBERT-DREYFUS (153) utilise, si l'épreuve à la T S H est positive, une épreuve à la post-hypophyse pour distinguer les insuffisances d'origine hypothalamique qui réagissent à la perfusion de 5 U de post-hypophyse par un relèvement du taux de fixation de l'I 131 et les insuffisances d'origine hypophysaire qui restent sans réponse.

de l'hypothyroïdie, la qualité du traitement et certains éléments biologiques tels que le taux maximum de fixation de l'iode 131 d'une part et le résultat mental d'autre part, suggère que ce résultat mental dépend directement de la déficience thyroïdienne.

3 — Insuffisance thyroïdienne cause de l'encéphalopathie

Nous pensons, avec WILKINS (402) et BERNHEIM (34), que l'insuffisance thyroïdienne est, chez la quasi-totalité des myxœdémateux, à l'origine du déficit psychique de degré variable, accompagné ou non de symptômes neurologiques, éventuellement observé après traitement.

Dans le groupe des dysgénésies qui comprend les trois quarts de nos observations, les multiples formes anatomiques du trouble de la migration suffisent à résoudre le problème des différences du pronostic mental. Etant donné le rôle physiologique essentiel de la thyroïde fœtale (cf page 38), le handicap hormonal initial est considérable en cas d'absence complète de tissu thyroïdien, handicap qu'un traitement, serait-il correct, ne permettra jamais de remonter complètement. Cette proposition est encore valable si les restes glandulaires sont minuscules. Lorsque le nodule résiduel est d'un volume plus important, le pronostic ne dépend plus que des modalités thérapeutiques.

Dans le petit groupe des hypothyroïdies avec glande en place, il en est de même, en définitive, pour les raisons énoncées dans les pages précédentes.

Ce point est confirmé dans le tableau XLIX ; y sont réunies les 12 observations dans lesquelles persistait une oligophrénie (Q. I. < 50) après traitement. Pour chaque cas, nous avons encadré l'élément ou les éléments susceptibles d'expliquer le mauvais résultat psychique.

En résumé, nous estimons que le pronostic du myxœdème, jugé essentiellement sur le développement mental, dépend en premier lieu du degré d'insuffisance thyroïdienne durant la vie intra-utérine et au cours des premiers mois. Cette insuffisance thyroïdienne est liée de façon étroite aux caractéristiques étiologiques. Les autres éléments pronostiques, et principalement la qualité de la thérapeutique, n'interviennent qu'au deuxième rang.

N° de l'obs.	Caractérist. étiologiques	Taux max. de fix.	Incidents obstétric.	Troubles neurol. précoces	Gravité de l'hypoth.	Traitement			Q. I.
						Début	Régularité	Durée	
7	abs. de fix.	< 1 %	liquide amniotique teinté	0	sévère	1 mois 1/2	bonne	5 ans 1/2	44
10	ectopie	3,5 %	accouchement long et difficile P.N. 4,600 kg	0	modérée	7 ans 1/2	bonne	4 ans 3 m.	46
19	ectopie	1,7 %	0	0	sévère	1 an	bonne	3 ans	50
23	ectopie	13 %	0 ?	rythmies nystagmus	modérée	6 mois	bonne	3 ans 1/2	50
44	ectopie	2,2 %	0	0	fruste	29 ans	mauvaise	2 ans	45
48	ectopie	1,4 %	0	0	sévère	2 mois	bonne	2 ans	40
55	ectopie	0,4 %	0	0	sévère	2 mois	insuff.	12 ans 1/2	50
60	gl. en place	9 %	accouchement long + anoxie P.N. 4,250 kg	0	sévère	11 mois	bonne	3 ans	38
64	gl. en place	18,8 %	0	0	modérée	2 ans	bonne	5 ans	50
68	gl. en place	5 %	césarienne	0	sévère	4 mois	insuff.	3 ans 1/2	50
69	gl. en place	4 %	accouchement + réanimation	0	sévère	8 mois	insuff.	10 ans 1/2	10
75	gl. en place	39 %	accouchement difficile + réanimation	0	modérée	11 ans	irrég.	8 ans	25

Tableau XLIX — Causes probables de l'oligophrénie persistant après traitement (Q. I. $\leq$ 50).
Chaque facteur ayant pu jouer un rôle est encadré.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Le myxoœdème infantile est dû, trois fois sur quatre, à un trouble de la migration thyroïdienne. A l'absence complète de tissu thyroïdien correspond la forme la plus sévère. L'existence d'une ectopie explique les nombreuses autres variétés.

Un fois sur quatre, la glande thyroïde est en place. Une anomalie, en général familiale, de l'hormonogénèse ou, plus rarement, une insuffisance de la stimulation hypophysaire sont mises en évidence dans certaines observations. Pour un petit nombre de cas l'incertitude étiologique persiste. Un processus immunologique d'agression par auto-anticorps est possible. La théorie qui invoque une thyroïdite infectieuse doit être rejetée.

*
**

Le concept de dysgénésie éclaire d'un jour nouveau les modalités cliniques de la plupart des cas d'insuffisance thyroïdienne de l'enfant.

Nous avons pu distinguer :

1 — Une forme sévère dont les caractéristiques sont les suivantes :

- a) début réel remontant à la période intra-utérine,
- b) début clinique précoce, dès la naissance,
- c) tableau symptomatique sévère,
- d) signes radiologiques et biologiques montrant un déficit hormonal complet,
- e) pronostic mental grave dépendant peu de la thérapeutique.

Cette forme correspond à l'absence quasi complète de tissu thyroïdien. Le déficit hormonal intra-utérin, cause de lésions nerveuses en partie irréversibles, a la responsabilité majeure des séquelles encéphaliques, en particulier de l'oligophrénie qui peut persister malgré un traitement correct.

2 — Une forme fruste dont les caractéristiques sont à l'opposé :

- a) développement du système nerveux n'ayant pas souffert de l'insuffisance thyroïdienne,
- b) début clinique tardif, dans la 1^{re} ou la 2^e enfance,
- c) tableau symptomatique fruste,
- d) signes radiologiques et biologiques discrets, et étude du métabolisme iodé montrant un hyperfonctionnement du tissu thyroïdien,
- e) pronostic mental satisfaisant, ne dépendant que pour une part minime du traitement.

Cette forme correspond à la présence d'une glande ectopique dont le poids est voisin d'un seuil au delà duquel il n'y a plus de signes cliniques d'hypothyroïdie. Ce **poids-seuil** est d'environ 8 grammes pour un adolescent.

Ainsi sont réhabilitées les **hypothyroïdies frustes** des auteurs du début du siècle. Il faut souligner les difficultés de leur diagnostic.

Leurs symptômes, trompeurs s'ils sont isolés, sont plus caractéristiques lorsqu'ils sont groupés. Dans chaque cas, il est indispensable de demander la confirmation du diagnostic à la radiologie et surtout au laboratoire.

Il existe par ailleurs une **forme limite** d'ectopie linguale intéressant l'oto-rhino-laryngologiste autant que l'endocrinologiste ; les problèmes thérapeutiques posés par ces malades qui présentent, à la fois ou successivement, des signes d'insuffisance hormonale et des signes de compression pharyngienne, sont délicats.

3 — Une forme intermédiaire :

Cette variété permet d'expliquer pourquoi certains myxœdèmes, de survenue précoce, d'apparence sévère, aboutissent, sous réserve d'un traitement adéquat, à un bon résultat mental : un fragment thyroïdien, de petit volume mais hyperfonctionnel, a empêché au cours de la période intra-utérine l'installation de lésions nerveuses irréversibles.

La notion d'ectopie apporte également la solution du problème de l'étiologie du myxœdème infantile, d'apparition tardive ou de gravité progressive, correspondant au « myxœdème acquis » ou au « myxœdème juvénile » des anciennes classifications.

L'existence d'une glande en position ectopique autorise enfin l'espoir d'un traitement chirurgical par transplantation dans certains cas de myxœdème de l'enfant.

**

Ainsi l'ensemble de notre étude indique la nécessité, en présence d'un enfant myxœdémateux, de rechercher en premier lieu l'existence d'une dysgénésie thyroïdienne et d'en préciser les caractéristiques anatomiques et biologiques.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 — ADLERSBERG (D.), MAYER (D.E.). — Results of prolonged medical treatment of obesity with diet alone, diet and thyroid preparations, and diet and amphetamine.
J. clin. Endocr., 1949, **9**, 275-284.
- 2 — AKERREN (Y.). — Prolonged jaundice in the newborn associated with congenital myxedema ; a syndrome of practical importance.
Acta paediat. (Uppsala), 1954, **43**, 411-425.
- 3 — AKERREN (Y.). — Early diagnosis and early therapy in congenital cretinism.
Arch. Dis. Childh., 1955, **30**, 254-256.
- 4 — AKERREN (Y.). — Icterus neonatorum prolongatus indicating an early diagnosis of congenital myxedema.
Acta paediat. (Uppsala), 1955, **44**, 57-59.
- 5 — ALBEAUX-FERNET (M.). — Le traitement des hypothyroïdies.
Rev. Prat. (Paris), 1957, **7**, 3231-3235.
- 6 — ALBEAUX-FERNET (M.). — Conceptions cliniques nouvelles de l'insuffisance thyroïdienne.
Année endocr., 1958, **10**, 104-108.
- 7 — ALBEAUX-FERNET (M.). — Traitements récents de l'insuffisance thyroïdienne.
Année endocr., 1958, **10**, 113-119.
- 8 — ALBEAUX-FERNET (M.), BREANT (P.), CORTEVILLE, QUÉ. — Le dosage de l'iodémie protéique : test de l'activité thyroïdienne.
Sem. Hôp. Paris, 1950, **26**, 4425-4426.
- 9 — ALEXANDER (W.D.), JOHNSON (K.W.M.). — Comparison of the effects of acetylsalicylic acid and DL — triiodothyronine in patients with myxedema.
Clin. Sci., 1956, **15**, 593-601.
- 10 — ALISON (F.), CANLORBE (P.). — Insuffisance thyroïdienne : myxœdème.
Encycl. méd. chir., Pédiatrie, 1956, 4104-D 10, 1-9.
- 11 — ANDERSEN (H.). — Changes of the spine in children with hypothyroidism.
Acta endocr. Kbh., 1955, **18**, 560-562.
- 12 — ANDERSEN (H.). — Changes of the spine in children with myxedema.
Acta paediat. (Uppsala), 1955, **44** (suppl. 103), 102-103.
- 13 — ANDERSEN (H.). — Retention of the thyroid gland.
Acta paediat. (Uppsala), 1959, **48** (suppl. 118), 155-156.
- 14 — ANDERSEN (H.J.). — Studies of hypothyroidism in children.
Copenhagen, Aarhus Stiftsbogtrykkerie, 1960, 150 p.
- 15 — ARON (C.). — Essai sur le pronostic mental du myxœdème congénital.
79 p. dactylog. (Thèse Méd., Paris, 1959).
- 16 — ASCHKENASY (A.). — Maladie des globules rouges et désordres endocriniens. Le rôle des glandes endocrines dans l'érythropoïèse.
Sang., 1952, **23**, 89-195.

- 17 — ASCHOFF (L.). — Ueber einen Fall von angeborenem Schilddrüsenmangel.
Dtsch. med. Wschr., 1899, **25**, 203-204.
- 18 — AVIGNON (M. d'). — The prognosis of congenital hypothyreosis judged
from a larger material.
Acta paediat. (Uppsala), 1955, (suppl. 103), 59.
- 19 — AZERAD (E.). — A propos des obésités endocriniennes.
Sem. Hôp. Paris, 1951, **27**, 121-140.
- 20 — BAJKAY (T. von). — Ueber die Zungenstrumen.
Mschr. Ohrenheilk. 1942, **76**, 260-268.
- 21 — BANSI (H.W.), LEPPIN (W.), LODENKAEMPER (H.). — Die entzündlichen
Erkrankungen der Schilddrüse.
Dtsch. med. Wschr., 1960, **85**, 693-700.
- 22 — BARAC (G.). — L-3-5-3' triiodothyronine, L thyroxine et traitement du
myxœdème ; nouvel essai de traitement du myxœdème par la triiodothy-
ronine orale.
Rev. méd. Liège, 1957, **12**, 173-178.
- 23 — BASTENIE (P.A.), GEPS (W.), TAGNON (R.). — Myxœdème hypophysaire.
Rapport sur 14 cas dont 7 autopsies.
Sem. Hôp. Paris, 1950, **26**, 3157-3163.
- 24 — BEACH (F.). — The etiology of sporadic cretinism.
Brit. med. J., 1896, **2**, 620-621.
- 25 — BEAUDOIN (A.R.). — The development of lateral motor column cells in
the lumbosacral cord in rana pipiens. II. Development under the in-
fluence of thyroxin.
Anat. Rec., 1956, **125**, 247-259.
- 26 — BEIERWALTES (W.H.). — Incomplete growth associated with hypothyroi-
dism.
J. clin. Endocr., 1954, **14**, 1551-1559.
- 27 — BENOIT (J.). — Contribution à l'étude du myxœdème chez l'enfant et de
ses formes frustes.
Montpellier, impr. Delord, 1903, 43 p.
(Thèse Méd., Montpellier, 1903).
- 28 — BERGER (M.), NELKENS (S.). — Le problème du passage de l'hormone
thyroïdienne à travers le placenta.
Presse méd., 1958, **66**, 62-63.
- 29 — BERGSTRAND (C.G.). — Endocrine disorders in children.
Acta endocr. (Kbh.), 1955, **18**, 465-481.
- 30 — BERNARD (J.), SELIGMAN (M.), LORTHOLARY (P.). — Anémie hypo-
plastique.
Encycl. méd. chir., Pédiatrie, 4081-A 50, 1-6.
- 31 — BERNHEIM (M.). — Diagnostic et traitement du myxœdème infantile.
Rev. lyon. Méd., 1955, **4**, 365-372.
- 32 — BERNHEIM (M.), BERGER (M.). — Le diagnostic et le mécanisme de l'in-
suffisance thyroïdienne de l'enfant étudiés à la faveur des épreuves au
radio-iode.
Sem. Hôp. Paris, 1954, **30**, 3575-3584.
- 33 — BERNHEIM (M.), BERGER (M.), BERTRAND (J.), FRANÇOIS (B.). — Etu-
de génétique de l'insuffisance thyroïdienne de l'enfant.
18^e Congrès des pédiatres de langue française (Rapport), Genève, 1961,
1, 249-279, et Bibl. paediat. (Basel), 1961, **75**, 249-279.
- 34 — BERNHEIM (M.), BERGER (M.), BERTRAND (J.), FREDERICH (A.). —
Le pronostic du myxœdème congénital.
Presse méd., 1961, **69**, 2182-2184.
- 35 — BERNHEIM (M.), BERGER (M.), UZAN (R.), CHAMBRON (J.). — Les
causes du myxœdème congénital et l'aspect génétique des maladies thy-
roïdiennes.
Sem. Hôp. Paris, 1956, **32**, 4104-4112.

- 36 — BERNHEIM (M.), BERTRAND (J.). — Le myxœdème congénital (Etat actuel de la question).
Rev. Prat. (Paris), 1957, **7**, 3165-3173.
- 37 — BERNHEIM (M.), BERTRAND (J.). — Ictère néo-natal prolongé et myxœdème congénital.
Pédiatrie, 1959, **14**, 161-169.
- 38 — BERNHEIM (M.), CHAMBRON (J.), UZAN (M.), BERGER (M.). — Le rôle des facteurs génétiques dans le développement du myxœdème congénital athyréotique.
Ann. Endocr. (Paris), 1957, **18**, 10-33.
- 39 — BERNHEIM (M.), JEUNE (M.), MONNET (P.), LARBRE (F.), BERTRAND (J.), VERNEY (R.), CHARLEUX (J.). — Les manifestations cardio-vasculaires du myxœdème congénital.
Pédiatrie, 1960, **15**, 507-535.
- 40 — BIERRING (E.). — The standard metabolism of boys. (7 to 18 years inclusive).
Copenhagen, Levin et Munksgaard, 1931, 150 p.
- 41 — BINSWANGER (J.), STUDER (H.), WYSS (F.). — Der Ablauf der Sehenreflexe bei Funktionsstörungen der Schilddrüse.
Helv. med. Acta, 1961, **28**, 482-486.
- 42 — BLACKBURN (C.M.), POWER (M.H.). — Diagnostic accuracy of serum protein-bound iodine determination in thyroid disease.
J. clin. Endocr., 1955, **15**, 1379-1392.
- 43 — BLANQUET (P.), MEYNIEL (G.), BERNARD-GRIFFITHS (C.), BELIN (J.), RIOLLET (H.). — Résines échangeuses d'ion dans le diagnostic des affections thyroïdiennes.
J. Méd. Bordeaux, 1961, **138**, 983-993.
- 44 — BLOCH-MICHEL (H.). — L'exploration fonctionnelle du corps thyroïde.
Ann. Endocr. (Paris), 1953, **14**, 128-154.
- 45 — BLOCH-MICHEL (H.), TUBIANA (M.), BRIZARD (J.). — Les nanismes par hypothyroïdie fruste.
Sem. Hôp. Paris, 1957, **33**, 454-464.
- 46 — BLOCH-MICHEL (H.), TUBIANA (M.), BRIZARD (J.), RIBIER (J.). — Le nanisme par hypothyroïdie fruste.
Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1956, **72**, 651-660.
- 47 — BLOMFIELD (A.L.). — A bibliography of internal medicine myxedema.
Stanford med. Bull., 1958, **16**, 207-217.
- 48 — BOCCA (E.), MARINONI (U.). — Atteachment di tiroide linguale estirpata trapiantata fueri sede verificato con il radioiodo.
Chirurgia (Milano), 1951, **6**, 511-516.
- 49 — BOCHDALEK (V.). — Ueber das Foramen cæcum der Zunge.
Oest. Z. prakt. Heilk., 1866, 683-685, 702-704, 795-797, 811-814, 831-834, 851-852.
- 50 — BODDAERT (J.). — Contribution à l'étude de l'athyréose congénitale humaine.
Rev. belge Path., 1950, **20**, 276-295.
- 51 — BOMBASTUS AB HOHENHEIM (A.P.T.), (PARACELsus). — De generatione stultorum.
In his Opera Strassburg, 1603, **2**, 174-182.
- 52 — BOOTHBY (W.M.), BERKSON (M.J.), DUNN (H.L.). — Studies of the energy of metabolism of normal individuals : a standard for basal metabolism, with a nomogram for clinical application.
Amer. J. Physiol., 1936, **116**, 468-484.
- 53 — BORRONE (C.). — Sui rapporti fra ittero neonatale prolungato mixedema.
Minerva Pediat., 1959, **11**, 1063-1064.
- 54 — BOETNER (V.). — Ectopie tiroidee linguali : diagnosi funzionale con radioiodo e trapianto autoplastico totale.
Oto-rino-laring. ital., 1956, **24**, 27-45.

- 55 — BOULET (P.), MIROUZE (J.). — Myxœdème pituitaire ; conceptions restrictives.
Montpellier méd., 1955, **48**, 27-36.
- 56 — BOURNEVILLE (P.). — Contribution à l'étude de la cachexie pachydermique.
Progr. méd. (Paris), 1890, **11**, 513-514.
- 57 — BOURNEVILLE (P.). — Contribution à l'étude de la cachexie pachydermique.
Progr. méd. (Paris), 1890, **12**, 3-6, 61-66, 126-129, 147-150.
- 58 — BOURNEVILLE (P.), BRICON (P.). — De l'idiotie compliquée de cachexie pachydermique.
Arch. Neurol. (Paris), 1886, **12**, 137-153.
- 59 — BOWERS (M.D.), GORDON (D.L.), SEGALOFF (A.). — The myxedema reflex in infants and children with hypothyroidism.
J. Pediat., 1959, **54**, 46-49.
- 60 — BRANCHI (P.P.), MENNITI (V.). — Problemi diagnostici-chirurgici delle ectopie tiroidee della base della lingua.
Oto-rino-laring. ital., 1961, **30**, 188-193.
- 61 — BREITEL (H.). — Du myxœdème spontané chez l'enfant.
Paris, impr. Rousset, 1903, 97 p. (Thèse Méd. Paris, 1903).
- 62 — BRETON (A.), VANDENDORP (F.), DU BOIS (R.), DUBOIS (O.). — A propos d'un cas de myxœdème avec condensation osseuse.
Arch. franç. Pédiat., 1958, **15**, 975.
- 63 — BRICAIRE (H.), DEROT (M.), GILBERT-DREYFUS, NETTER (A.), PEQUIGNOT (H.). — Quels sont les dangers de l'extrait thyroïdien.
Presse méd., 1960, **68**, 2045-2047.
- 64 — BRICAIRE (H.), PHILBERT (M.). — Les greffes de glandes endocrines.
Revue Prat. (Paris), 1961, **11**, 2755-2772.
- 65 — BRISSAUD (E.). — Infantilisme myxœdémateux.
N. Iconogr. Salpêr., 1897, **10**, 240-262.
- 66 — BRONSTEIN (I.P.), SHADAKHARAFFA (K.S.). — The thyroid deficient child.
Méd. Clin. N. Amer., 1950, **34**, 235-245.
- 67 — BROWN (H.), Mc GARITY (W.C.). — Chronic thyroiditis in childhood.
J. Amer. med. Ass., 1959, **171**, 1182-1186.
- 68 — BRUCH (H.). — I. Obesity in childhood ; physical growth and development of obese children. II. Obesity in childhood ; basal metabolism and serum cholesterol of obese children.
Amer. J. Dis. Child., 1939, **58**, 457-484, 1001-1022.
- 69 — BRUCH (H.), MAC CUNE (D.J.). — Mental development of congenitally hypothyroid children. Its relationship to physical development and adequacy of treatment.
Amer. J. Dis. Child., 1944, **67**, 205-224.
- 70 — BUCETA DE BUNO (R.). — Hipotiroidismos frustrados en el niño.
Arch. Pediat. Uruguay, 1940, **11**, 131-140.
- 71 — BUCKMANN (L.T.). — Lingual thyroid.
Laryngoscope (St-Louis), 1936, **46**, 765 et 878.
- 72 — BUONOMO LA ROSSA (F.). — Innesti autoplastici di tiroide linguale asportata.
Rass. Clin. Ter., 1952, **32**, 629-630.
- 73 — CANLORBE (P.). — L'avenir éloigné des myxœdémateux.
Journées pédiatriques, Paris, S.E.S.E.P., Château de Longchamp, 1959, 147-152.
- 74 — CARLI (N.). — Les myxœdèmes et les obésités de l'enfance dans le cadre des corrélations neuro-endocriniennes. 179 p. dactylogr.
(Thèse Méd. Montpellier, 1955).

- 75 — CARR (E.A.Jr.), BEIERWALTES (W.H.), NEEL (J.V.), DAVIDSON (R.), LOWREY (G.H.), DODSON (V.N.), TANTON (J.H.). — The various types of thyroid malfunction in cretinism and their relatives frequency. *Pediatrics*, 1961, **28**, 1-16.
- 76 — CARR (E.A.), BEIERWALTES (W.H.), RAMAN (G.), DODSON (V.N.), TANTON (J.), BETTS (J.S.), STAMBAUGH (R.A.). — The effect of maternal thyroid function on fetal thyroid function and development. *J. clin. Endocr.*, 1959, **19**, 1-18.
- 77 — CERVINO (J.M.), MORATO MANARO (J.), ZALDUA DE DELFINO (E.), MAGGIOLO (J.), NAVARRO Y F. SPREMOLLA (A.). — Insuficiencia tiroidea infantil y tiroides accesorias o aberrantes puestas de manifiesto por el I 131. *Rev. argent. Endocr.*, 1958, **4**, 254-273.
- 78 — CHAIKOFF (I.L.), TAUROG (A.), RHEINHARDT (W.O.). — Metabolic significance of protein-bound iodine of plasma ; study of its concentration under various conditions and of its rate of formation as measured with radioactive iodine. *Endocrinology*, 1947, **40**, 47-54.
- 79 — CHAMISSO DE BONCOURT (A. von). — Die Struma der Zungenwurtzel. *Brüns'Beitr. klin. Chir.*, 1897, **19**, 281-334.
- 80 — CHANEY (W.C.). — Tendon reflexes in myxedema : a valuable aid in diagnosis. *J. Amer. méd. Ass.*, 1924, **82**, 2013-2016.
- 81 — CHAPTAL (J.), JEAN (R.), CAMPO (C.), CARLI (N.). — Dissociation du myxœdème congénital non goitreux du nourrisson et de l'enfant. *Revue Prat. (Paris)*, 1956, **6**, 2237-2243.
- 82 — CHAPTAL (J.), JEAN (R.), CAMPO (C.), CARLI (N.). — Etude sur le myxœdème de l'enfant. Le myxœdème congénital par hypo ou agénésie thyroïdienne et le myxœdème d'origine cérébrale chez les encéphalopathes. *Arch. franç. Pédiat.*, 1956, **13**, 509-536.
- 83 — CHARCOT (M.). — Myxœdème, cachexie pachydermique ou état crétinoïde. *Gaz. Hôp. (Paris)*, 1881, **65**, 73-75.
- 84 — CHARDOT (C.), MILOT (P.). — Transplantation sous-maxillaire d'une glande thyroïde pédiculée. Résultat fonctionnel. *Rev. méd. Nancy*, 1961, **86**, 719-725.
- 85 — CHARLEUX (J.). — Les manifestations cardio-vasculaires du myxœdème de l'enfant. (A propos de 13 observations). *Lyon, impr. Polge*, 1959, 84 p. (Thèse Méd., Lyon, 1959).
- 86 — CHARRAT (A.). — Traitement du myxœdème de l'enfant. *Pédiatrie*, 1953, **8**, 959-970.
- 87 — CHEMIN (J.A.). — Contribution à l'étude des restes, chez l'adulte, de l'ébauche thyroïdienne médiane. *Bordeaux, impr. Cadoret*, 1896, 57 p. (Thèse Méd., Bordeaux, 1895-1896).
- 88 — CHRISTENSEN (J.F.). — Ictère néonatal prolongé et myxœdème congénital. *Acta paediat. (Uppsala)*, 1956, **45**, 367-371.
- 89 — CIBA FOUNDATION COLLOQUIA ON ENDOCRINOLOGY. — Tome 10. Regulation and mode of action of thyroid hormones. *London, J. et A. Churchill*, 1957, 311 p.
- 90 — CLARK (D.E.), MOE (R.H.), ADAMS (E.E.). — Rate of conversion of administered inorganic radioactive iodine into protein-bound iodine of plasma as aid in evaluation of thyroid fonction. *Surgery*, 1949, **26**, 331-340.
- 91 — COLOMBO (G.), COTTINO (F.), GIRAUDO (G.). — L'exploration fonctionnelle de la thyroïde de l'enfant au moyen de l'iode 132. (Communication préliminaire). *Ann. Endocr. (Paris)*, 1959, **20**, 441-444.

- 92 — CONN (J.W.). — Obesity, etiological aspects.
Physiol. Rev., 1944, **24**, 31-45.
- 93 — CONWAY (H.), NICKEL (W.F.), SMITH (J.W.). — Homotransplantation of thyroid and parathyroid glands by vascular anastomoses.
Plast. reconstr. Surg., 1959, **23**, 469-479.
- 94 — COOKE (R.E.), MAN (E.B.). — Management of hypothyroidism in infancy and childhood.
Pediatrics, 1956, **17**, 617-631.
- 95 — COPELMAN (L.S.). — Nouvelles recherches sur l'action thérapeutique des greffes thyroïdiennes.
Thérapie, 1958, **13**, 390-394.
- 96 — CORYN (G.). — Les affections endocriniennes du squelette : la thyroïde.
Presse méd., 1938, **46**, 228-231.
- 97 — COURS DU CENTRE INTERNATIONAL DE L'ENFANCE. Tome II. Psychiatrie Sociale de l'enfant.
Paris, C.I.E., 1951, 535 p.
- 98 — COURVOISIER (B.). — Aspects cliniques de l'insuffisance thyroïdienne.
Rev. méd. Suisse rom., 1960, **80**, 463-472.
- 99 — COURVOISIER (B.), BACH (J.), MARTIN (E.). — Traitement tardif d'un nanisme thyroïdien.
Sem. Hôp. Paris, 1956, **32**, 2142-2146.
- 100 — COURVOISIER (B.), MARTIN (E.). — Squelette et glandes endocrines.
Genève, Sandoz, 1960, 88 p. (Monographies Sandoz).
- 101 — CREMONESI (G.), FERRINI (O.). — Le techniche traccianti con radio-iodio nella diagnostica delle ectopie tiroidea ; considerazioni a proposito di un caso di tiroide linguale.
Minerva otorinolaring. (Torino), 1958, **8**, 344-348.
- 102 — CURLING (T.B.). — Two cases of absence of the thyroid body.
Med. chir. Trans., 1850, **33**, 303-306.
- 103 — DANOWSKI (T.S.), JOHNSTON (S.Y.), PRICE (W.C.), Mc KELVY (M.), STEVENSON (S.S.), Mc CLUSKEY (E.R.). — Protein-bound iodine in infants from birth to one year of age.
Pediatrics, 1951, **7**, 240-244.
- 104 — DARRE (H.), MOLLARET (P.), ZAGDOUN, OEMICHEN. — Hypertrophie musculaire généralisée du nourrisson et myxœdème congénital. (Syndrome de Debré-Semelaigne).
Rev. neurol. (Paris), 1939, **72**, 249-281.
- 105 — DEBRAY (C.), DEBRAY (J.). — Les anémies thyroïdiennes.
Sem. Hôp. Paris, 1953, **29**, 3581-3584.
- 106 — DEBRE (R.), SEMELAIGNE (G.). — Hypertrophie musculaire généralisée du petit enfant.
Arch. Méd. Enf., 1935, **38**, 131.
- 107 — DEBRE (R.), SEMELAIGNE (G.). — Syndrome of diffuse muscular hypertrophy in infants causing athletic appearance ; its connection with congenital myxedema.
Amer. J. Dis. Child., 1935, **50**, 1351-1361.
- 108 — DECOURT (J.). — Les infantilismes.
Sem. Hôp. Paris, 1947, **23**, 2734-2742.
- 109 — DECOURT (J.). — Sur le traitement du myxœdème.
Sem. Hôp. Paris, 1958, **34**, 1378-1380.
- 110 — DECOURT (J.). — Eléments du diagnostic et indications thérapeutiques dans les insuffisances du développement statural.
Rev. Prat. (Paris), 1961, **11**, 2743-2754.
- 111 — DECOURT (J.), FAUVERT (R.), DE GENNES (J.L.), SAUCIER (G.). — Myxœdème avec goitre par trouble de l'hormonogénèse intrathyroïdienne d'apparition tardive chez un adulte.
Ann. Endocr. (Paris), 1958, **19**, 343-355.

- 112 — DECOURT (J.), GUILLEMIN (J.), MICHARD (J.). — Les anémies du myxœdème : à propos de trois observations.
Paris méd., 1949, **39**, 390-395.
- 113 — DENYS (P.), CORBEEL (L.L.), VAN DEN DRIESCHE (A.), VISSCHERR (M. DE), BECKERS (G.), DROCHMANS (A.), ROO (M. DE), VANDERSCHUEREN (E.). — L'exploration fonctionnelle de la thyroïde.
18^e Congrès des pédiatres de langue française (Rapport), Genève, 1961, **1**, 44-88, et Bibl. paediat. (Basel), 1961, **75**, 44-88.
- 114 — DESGREZ (A.), CACHIN (O.), PRUNIN (A.), RAYNAUD (C.), KELLERSHOHN (C.), ROYER (P.). — Répartition des différents types d'insuffisance thyroïdienne primitive de l'enfant étudiés par scintigraphie à l'iode 131.
18^e Congrès des pédiatres de langue française, (Communic.), Genève, 1961, 15-20.
- 115 — DESPOPOULOS (A.), PERLOFF (W.H.). — Pituitary versus primary thyroid myxedema.
Amer. J. med. Sci., 1950, **220**, 208-212.
- 116 — DEVIC (M.). — Les complications musculaires des dysthyroïdies.
Vie méd. (Paris), 1956, **37**, 145-162.
- 117 — DIDIER (R.). — Myxœdème congénital chez deux frères.
Arch. franç. Pédiat., 1953, **10**, 322-327.
- 118 — DIETERLE (T.). — Die Athyreosis unter besonderer Berücksichtigung der dabei auftretenden Skelettveränderungen, sowie der differential diagnostisch vornehmlich in Betracht kommenden Störungen des Knochenwachstums.
Virchows Arch. path. Anat., 1906, **184**, 56-122.
- 119 — DORTA (T.), BERAUD (T.), VANNOTTI (A.). — Le métabolisme de l'iode dans la thyroïde ectopique.
Schweiz. med. Wschr., 1960, **90**, 150-153.
- 120 — DURNAHM (J.R.), COOKE (R.E.), LANCASTER (J.W.), MAN (E.B.). — Serum butanol-extractable iodine values of children under ten years of age.
Amer. J. Dis. Child., 1954, **87**, 468-474.
- 121 — EDWARDS (A.M.), GRAY (G.C.). — Bordeline hypothyroidism.
Amer. Practic. (Philad.), 1961, **12**, 434-437.
- 122 — ELPHINSTONE (N.). — Thiouracil in pregnancy ; effect on fetus.
Lancet, 1953, **1**, 1281-1283.
- 123 — ENDERLEN. — Transplantation.
Dtsch. med. Wschr., 1911, **37**, 2265-2268.
- 124 — EPSTEIN (A.A.), LANDE (H.). — Studies on blood lipoids. I. The relation of cholesterol and protein deficiency to basal metabolism.
Arch. intern. Méd., 1922, **30**, 563-577.
- 125 — ERDHEIM (J.). — Zur normalen und pathologischen Histologie der glandule thyroidea, parathyroidea und hypophysis.
Beitr. path. Anat., 1903, **33**, 158-234.
- 126 — ERDHEIM (J.). — 1) Ueber Schilddrüsenaplasie. 2) Geschwülste des ductus thyreoglossus. 3) Ueber einige menschliche Kiemenderivate.
Beitr. path. Anat., 1904, **35**, 366-433.
- 127 — ERDHEIM (S.). — Ueber Zysten und Fisteln des Ductus thyreoglossus.
Arch. klin. Chir., 1908, **85**, 212-255.
- 128 — ERLANDE (G.). — Insuffisance thyroïdienne fruste.
Progr. méd. (Paris), 1954, **82**, 363-368.
- 129 — ERMANS (A.M.). — Etude critique de deux tests à l'iode radio-actif dans le diagnostic différentiel des troubles fonctionnels de la thyroïde ; taux de conversion de l'iode et test salivaire.
Acta clin. belg., 1957, **12**, 255-269.

- 130 — ERMANS (A.M.), BARTMAN (J.). — Les tests à l'iode radio-actif dans l'exploration de l'activité thyroïdienne chez l'enfant. Taux de conversion de l'iode et élimination urinaire.
Acta paediat. belg., 1958, **12**, 119-128.
- 131 — ERNOULD (H.J.). — Facteurs hormonaux dans les troubles de la croissance osseuse. 11. L'hypothyroïdie congénitale. A. Le crâne. B. La face.
Ann. Endocr. (Paris), 1955, **16**, 136-145, 291-301.
- 132 — EVANS (P.R.). — Deformity of vertebral bodies in cretinism.
J. Pediat., 1952, **41**, 706-712.
- 133 — FAGGE (C.H.). — On sporadic cretinism, occurring in England.
Med. chir. Trans., 1871, **54**, 155-170.
- 134 — FAIN (C.). — Les anémies hypothyroïdiennes. 45 p. dactylogr.
(Thèse Méd. Paris, 1957).
- 135 — FEITELBERG (S.), KAUNITZ (P.E.), WASSERMAN (L.R.), YOHALEM (S.B.). — The use of radioactive iodine in the diagnosis of thyroid disease.
Amer. J. med. Sci., 1948, **216**, 129-135.
- 136 — FIELDS (E.M.). — Treatment of metabolic insufficiency and hypothyroidism with sodium liothyronine ; preliminary report.
J. Amer. med. Ass., 1957, **163**, 817-821.
- 137 — FISCHER (D.A.), HAMMOND (G.D.), PICKERING (D.E.). — The hypothyroid infant and child ; therapy with sodium l-thyroxine.
Amer. J. Dis. Child., 1955, **90**, 6-21.
- 138 — FLEISCHMANN (W.), WILKINS (L.). — Sterol balance in hypothyroidism.
J. clin. Endocr., 1941, **1**, 799-803.
- 139 — FOURTH INTERNATIONAL GOITRE CONFERENCE. — Advances in thyroid research.
Pergamon Press, 1961, 537 p.
- 140 — FOX (E.L.). — A case of myxœdema treated by taking extract of thyroid by the mouth.
Brit. med. J., 1892, **2**, 941.
- 141 — FRANÇOIS (R.). — Intolérance à l'extrait thyroïdien chez une myxœdémateuse ; action favorable de la triiodothyronine.
Pédiatrie, 1957, **12**, 943-945.
- 142 — FREDERICH (A.). — Le pronostic du myxœdème congénital. A propos de 65 observations.
Lyon, impr. Polge, 1959, 212 p. (Thèse Méd. Lyon, 1959).
- 143 — FREEDBERG (A.S.), URELES (A.), HERTZ (S.). — Serum level of protein bound radioactive iodine (I 131) in the diagnosis of hyperthyroidism.
J. clin. Endocr., 1954, **14**, 1056-1061.
- 144 — FREIESLEBEN (E.), KJERULF-JENSEN (K.). — The effect of thiouracil derivatives on fetuses and infants.
J. clin. Endocr., 1947, **17**, 47-51.
- 145 — GARÇIN (R.), ROUQUES (L.). — Syndrome thomsonien et syndrome myxœdémateux cliniquement associés : début simultané et évolution parallèle.
Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1939, **23**, 1005-1008.
- 146 — GASPERINI (V.). — Mixedema congenito non familiare associato ad ittero prolungato.
Fracastoro, Verona, 1958, **51**, 216-225.
- 147 — GAUTIER (A.), MEGEVAND (A.). — L'hypothyroïdie chez l'enfant, crétinisme exclu.
Rev. méd. Suisse rom., 1958, **78**, 515-522.
- 148 — GENNES (L. DE). — Le myxœdème.
in Maladies des glandes endocrines, Paris, Flammarion, 1949, p. 161-184.
- 149 — GENNES (L. DE). — Le myxœdème hypophysaire.
Rev. Prat. (Paris), 1953, **3**, 1283-1289.
- 150 — GENNES (L. DE), BRICAIRE (H.), BAILLET (J.), DESCHAMPS (H.). — Etude du réflexe achilléen, enregistrement kinésimétrique, sa valeur dans l'étude de la fonction thyroïdienne.
Ann. Endocr. (Paris), 1960, **21**, 683-695.

- 151 — GENNES (L. DE), DELTOUR (G.). — Les iodocaséines artificielles possédant une activité thyroïdienne dans le traitement des hypothyroïdies.
Ann. Endocr. (Paris), 1948, **9**, 223-234.
- 152 — GESELL (A.), AMATRUDA (C.S.), CULOTTA (C.S.). — Effect of thyroid therapy on mental and physical growth of cretinous infants.
Amer. J. Dis. Child., 1936, **52**, 1117-1138.
- 153 — GILBERT-DREYFUS, SAVOIE (J.C.), BERNARD-WEIL (E.), SEBAOUN (J.). — L'épreuve à la posthypophyse dans l'exploration de la fonction thyroïdienne.
Presse méd., 1960, **68**, 1647-1650.
- 154 — GILLOT (F.). — Où en est le traitement du myxœdème infantile ?
Algérie méd., 1954, **58**, 483-490.
- 155 — GIRARD (P.F.), GUINET (P.), BONAMOUR (G.), POMMATAU. — Fistule traumatique carotido-caverneuse, ligature de la carotide, insuffisance antehypophysaire consécutive.
Rev. lyon. Méd., 1954, **3**, 645-649.
- 156 — GIRAUD (P.). — Le traitement des hypothyroïdies de l'enfance.
Marseille méd., 1959, **96**, 311-316.
- 157 — GOLDSMITH (R.), STANBURY (J.B.). — The tolerance of patient with myxedema for thyroid.
J. clin. Endocr., 1955, **15**, 568-575.
- 158 — GOODKIND (R.P.), HIGGINS (H.L.). — Hypothyroidism with reference to the ultimate prognosis concerning intelligence and to the withdrawal of thyroid therapy as a diagnostic measure.
New. Engl. J. Med. 1941, **224**, 722-726.
- 159 — GOOLDEN (A.W.G.). — Use of radioactive iodine in the diagnosis of thyroid disorders.
Brit. med. Bull., 1960, **16**, 105-112.
- 160 — GREENBERG (S.U.), LOUGHLIN (W.C.). — Prolonged use of sodium liothyronine. Effects on thyroidal parameters and symptoms.
N.Y.J. Med., 1960, **60**, 3403-3408.
- 161 — GREER (M.A.). — The treatment of myxedema.
G.P. (Kansas), 1960, **22**, 122-128.
- 162 — GREGOIRE (P.E.), GOOSSENS (F.), MESSIN (R.), BASTENIE (P.A.). — Traitement de l'hypothyroïdie par D. thyroxine. Effets sur les lipides plasmatiques, le métabolisme et l'état cardiaque.
Schweiz. med. Wschr., 1961, **91**, 1017-1021.
- 163 — GRISLAIN (J.R.). — Le myxœdème congénital en pratique courante.
Gaz. méd. France, 1958, **65**, 335-340.
- 164 — GROSS (J.), PITT-RIVERS (R.). — The identification of 3-5-3' L-triiodothyronine in human plasma.
Lancet, 1952, **1**, 439-441.
- 165 — GROSS (J.), PITT-RIVERS (R.), TROTTER (W.R.). — Effect of 3-5-3' L-triiodothyronine in myxœdema.
Lancet, 1952, **1**, 1044-1045.
- 166 — GRUEBER (W.). — Ueber die glandule thyreoidea accessoria.
Virchows Arch. path. Anat., 1876, **66**, 447-454.
- 167 — GULL (W.). — On a cretinoid state supervening in adult life in women.
Trans. clin. Soc. Lond., 1874, **7**, 180-185.
- 168 — HAMILTON (J.G.), SALEY (M.H.), REILLY (W.A.), EICHORN (K.B.). — Radioactive iodine studies in childhood hypothyroidism.
Am. J. Dis. Child., 1943, **66**, 495-502.
- 169 — HAMMAR (J.A.), HELLMAN (T.J.). — Ein Fall von thyreoaplasie — dystopischer thyreohypoplasie unter Berücksichtigung gewiner der innere sekretorischen und lymphoiden Organe.
Z. Konst., 1920, **5**, 217-267.

- 170 — HARRINGTON (C.R.). — Chemistry of thyroxine. I. Isolation of thyroxine from the thyroid gland.
Biochem. J., 1926, **15**, 293-299.
II. Constitution and synthesis of desiodothyroxine.
Biochem. J., 1926, **15**, 300-313.
- 171 — HARNACK (G.A. VON), WALLIS (H.). — Zur Psychopathologie der Hypothyreose im Kindesalter.
Mschr. Kinderheilk., 1960, **108**, 373-376.
- 172 — HARNACK (G.A. VON), HORST (W.), LENZ (W.), ZUKSCHWERDT (L.). — Homotransplantation von Schilddrüsengewebe bei einem eineiigen Zwillingpaar.
Dtsch. med. Wschr., 1958, **83**, 549-555.
- 173 — HARSHA (W.N.). — Evaluation of the conversion of radioactive inorganic iodine to protein-bound iodine as a diagnostic aid in thyroid dysfunction.
J. clin. Endocr., 1951, **11**, 1524-1534.
- 174 — HASHIMOTO (H.). — Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderungen der Schilddrüse. (Struma lymphomatosa).
Arch. klin. Chir., 1912, **97**, 219-248.
- 175 — HERTOGHE (E.). — De l'hypothyroïdie bénigne chronique ou myxœdème fruste.
N. Iconogr. Salpêr., 1899, **12**, 261-311.
- 176 — HERTOGHE (E.). — Le myxœdème franc et le myxœdème fruste de l'enfance.
N. Iconogr. Salpêr., 1900, **13**, 411-414.
- 177 — HEUYER (G.), LEBOVICI (S.), KOUPERNIK (C.), MARTINETTI (J.). — Myxœdème congénital, hypertrophie musculaire généralisée, malformation vertébrale et atrophie corticale.
Arch. franç. Pédiat. 1950, **7**, 698-704.
- 178 — HICKMANN (W.). — Congenital tumour of the base of the tongue passing down the epiglottis on the larynx and causing death by suffocation sixteen hours after birth.
Trans. path. Soc. Lond., 1869, **20**, 160-163.
- 179 — HIS (W.). — Der tractus thyreoglossus und seine Beziehungen zum Zungenbein.
Arch. Anat. Physiol. Lpz Abt. Anat., 1891, 26-32.
- 180 — HORSLEY (V.). — The thyroid gland : its relation to the pathology of myxœdema and cretinism, to the question of the surgical treatment of goitre and to the general nutrition of the body.
Brit. med. J., 1885, **1**, 111-115.
- 181 — HORST (W.), HARNACK (G.A. VON). — Hypothyreosen im Kindesalter ; die Differenzierung des hypothyreotischen Zustandsbildes beim Kinde durch ein spezielles Radiojodstoffwechselstudium.
Dtsch. med. Wschr., 1953, **78**, 1259-1262, 1292-1295.
- 182 — HUBBLE (D.). — Thyroid disorders in childhood.
Brit. med. J., 1956, **1**, 875-879.
- 183 — HUIGNARD (C.), DEPRez (P.). — Greffes de glande thyroïde. Réussite grâce à un pré-traitement par gammaglobulines.
Presse méd., 1961, **69**, 1395-1398.
- 184 — HUTCHISON (J.H.), Mc GIRR (A.M.). — Hypothyroidism as an inborn error of metabolism.
J. clin. Endocr., 1954, **14**, 869-886.
- 185 — ISAAC-GEORGES (P.). — Péricardite et pleurésie médiastinale myxœdémateuses chez un nourrisson de onze mois.
Arch. franç. Pédiat., 1954, **11**, 529-532.
- 186 — JACOBSON (A.G.), BRENT (R.L.). — Fetal thyroid development.
Amer. J. Dis. Child., 1958, **96**, 525.

- 187 — JACQUEMET (P.). — Du myxœdème. Ses formes frustes. Son association au goitre exophthalmique.
Montpellier, impr. Delord-Boehm, 1900, 177 p.
(Thèse Méd., Montpellier, 1899-1900).
- 188 — JANET (H.). — Le métabolisme basal en clinique. Son étude dans les dysthyroïdies et les retards de croissance de l'enfance.
Paris, impr. Jouve, 1922, 136 p.
(Thèse Méd., Paris, 1922).
- 189 — JANET (H.). — Les hypothyroïdies à symptômes dissociés dans l'enfance.
J. Méd. Chir. prat., 1932, 103, 609-617.
- 190 — JEAN (R.). — Insuffisance thyroïdienne d'origine hypophysaire et d'origine cérébrale.
Cours d'endocrinologie infantile. Clinique universitaire pédiatrique de Genève, 1957, 1, 247-263.
- 191 — JEANDELIZE (P.). — Insuffisance thyroïdienne et parathyroïdienne à début dans le jeune âge ; étude expérimentale et clinique.
Paris, impr. Baillière, 1903, 734 p.
- 192 — JEANNERET (O.). — Une méthode simplifiée pour évaluer la maturation osseuse en clinique, de la naissance à 18 ans.
Médecine et Hygiène, 1958, 16, 297-300, 334-335.
- 193 — JEFFERIES (W. Mc K.), KELLY (L.W. Jr.), LEVY (R.P.), COOPER (G.W.), PROUTY (R.L.). — The significance of low thyroid reserve.
J. clin. Endocr., 1956, 16, 1438-1455.
- 194 — JEUNE (M.). — Les troubles cardio-vasculaires dans le myxœdème.
Lyon, impr. Trévoux, 1937, 336 p.
(Thèse Méd., Lyon, 1936-1937).
- 195 — JEUNE (M.), BERAUD (C.). — Ostéopétrose myxœdémateuse.
Arch. franç. Pédiat., 1955, 12, 368-382.
- 196 — JEUNE (M.), BERAUD (C.), BOUVET. — Maladie d'Albers-Schoenberg et myxœdème congénital.
J. Radiol. Electrol., 1955, 36, 237-240.
- 197 — JEUNE (M.), MULLER (J.M.). — L'ostéopétrose myxœdémateuse. Hyperdensification généralisée du squelette au cours du myxœdème congénital.
Pédiatrie, 1959, 14, 43-61.
- 198 — JOLY (H.). — Le traitement de l'insuffisance thyroïdienne par la L et la DL triiodothyronine. Etude de 21 cas, 66 p. dactylog.
(Thèse Méd., Paris, 1955).
- 199 — JOSEPH (R.), CANLORBE (P.), JOB (J.C.). — Hypothyroïdies par troubles congénitaux de l'hormonogénèse.
18^e Congrès des pédiatres de langue française (Rapport), 1961, 1, 158-204, et Bibl. paediat. (Basel), 1961, 75, 158-204.
- 200 — JOSEPH (R.), JOB (J.C.). — Le diagnostic des hypothyroïdies congénitales.
Sem. Hôp. Paris, 1957, 33, 2959-2961.
- 201 — JOSEPH (R.), JOB (J.C.). — L'hypothyroïdie congénitale avec anomalie de la condensation des iodotyrosines : incidence familiale : discussion physiopathologique.
Arch. franç. Pédiat., 1958, 15, 464-476.
- 202 — JOST (A.), MOREL (F.F.), MAROIS (M.). — Nouvelles recherches à l'aide du radioiode I 131 sur la fonction thyroïdienne du fœtus de lapin décapité.
C.R. Soc. Biol. (Paris), 1952, 146, 1066-1070.
- 203 — JUILLARD (E.). — Obésité et fonction thyroïdienne.
Rev. intern. Vitaminologie, 1957, 28, 79-87.
- 204 — JUILLARD (E.). — De l'obésité chez l'enfant.
Documentation Scient. Guigoz, 1959, 46, 1-28.
- 205 — JUSTIN-BESANÇON (L.), KLOTZ (H.P.). — Nanisme secondaire à un adénome chromophile de l'hypophyse.
Sem. Hôp. Paris, 1950, 26, 3164-3169.

- 206 — JUSTIN-BESANÇON (L.), PEQUIGNOT (H.), GRIVAUX (M.), PAILLERETS F. DE). — Un cas de myxœdème congénital avec adénome hypophysaire. Sem. Hôp. Paris, 1959, **35**, 177-182.
- 207 — KADYI (H.). — Ueber einige accessorische Schilddrüsenläppchen in der Zungenbeingegegend. Anat. Physiol., Anat. Abt., 1879, 312-320.
- 208 — KAPLAN (M.), GRUMBACH (R.), BENAÏM (P.). — Sur un cas de myxœdème congénital et d'ictère physiologique prolongé associés. Anat. Physiol., Anat. Abt., 1879, 312-320.
- 209 — KELLERSHOHN (C.), MARTIN (J.). — Etude morphologique et fonctionnelle de la glande thyroïde pathologique au moyen du radio-iodé I 131 (cartographie thyroïdienne). Sem. Hôp. Paris, Ann. rech. Médic., 1937, **33**, 39-58.
- 210 — KELLERSHOHN (C.), MARTIN (J.). — Sur la mise en évidence par I 131 de la fréquence des thyroïdes linguales dans le myxœdème. Acta radiol. (Stockh.), 1959, **51**, 137-156.
- 211 — KELLERSHOHN (C.), MARTIN (J.), CHANTECLAIR (M.M.). — Devenir intrathyroïdien de la portion fixée par la glande thyroïde d'une dose traceuse d'iode minéral marqué. Etude par détection externe chez l'homme ; comparaison avec le rapport de conversion sanguin et essai d'interprétation. C.R. Soc. Biol. (Paris), 1958, **152**, 1783-1786.
- 212 — KELLERSHOHN (C.), MARTIN (J.), CHANTECLAIR (M.M.). — La « fuite iodée » et ses variations ; étude de la courbe de fixation à l'iode radioactif après son maximum chez les sujets eu- et dysthyroïdiens. Comparaison avec les mesures plasmatiques. Intérêt diagnostique. Rev. méd. Nancy, 1959, **84**, 611-627.
- 213 — KELLERSHOHN (C.), NEIMANN (N.), MARTIN (J.), PIERSON (M.). — Une acquisition du radioiode. La fréquence des thyroïdes linguales dans le myxœdème congénital. Ses conséquences. Bull. Acad. Méd. (Paris.), 1958, **142**, 582-588.
- 214 — KELLERSHOHN (C.), NEIMANN (N.), MARTIN (J.), PIERSON (M.), HERSZBERG (B.). — Sur la mise en évidence au moyen du radioiode I 131 d'une relation entre le myxœdème congénital et l'ectopie thyroïdienne. Minerva nucleare (Torino), 1959, **3**, 149-155.
- 215 — KELLERSHOHN (C.), PELLERIN (P.). — Collimation gamma par un canal cylindrique circulaire, J. Phys. Radium, 1954, **14**, 81-84.
- 216 — KENDALL (E.C.). — The isolation in crystalline form of the compound containing iodine which occurs in the thyroid ; its chemical nature and physiologic activity. J. Amer. med. Ass. 1915, **64**, 2042-2043 et Trans. Ass. Amer. Physicians, 1915, **30**, 420-449.
- 217 — KERLEY (C.G.). — Varying manifestations of thyroid dysfunction in infants, children and adolescents. Arch. Pediat., 1940, **11**, 694-709.
- 218 — KITCHIN (F.D.), EVANS (W.H.). — Genetic factors in thyroid disease. Brit. med. Bull., 1960, **16**, 148-151.
- 219 — KLEIN (E.). — Ueber die Heredität von Schilddrüsenkrankheiten. Dtsch. med. Wschr., 1960, **85**, 314-319.
- 220 — KLOTZ (H.P.), AVRIL (J.). — Myxœdème d'origine centrale. Intérêt du test à la thyroïdostimuline. Bull. Soc. Méd. Paris, 1952, **68**, 452-454.
- 221 — KNORR (D.), FREISLEDERER (W.). — Klinische Erfahrungen mit Trijodthyronin in der Kinderheilkunde. Münch. med. Wschr., 1959, **101**, 718-723.
- 222 — KOCHER (T.). — Ueber Kropfextirpation und ihre Folgen. Arch. klin. Chir., 1883, **29**, 254-337.

- 223 — KONIG (M.P.). — Le crétinisme endémique.
18^e Congrès des pédiatres de langue française, (Rapport), Genève, 1961,
I, 296-311, et Bibl. paediat. (Basel), 1961, 75, 296-311.
- 224 — KONIG (M.P.), ESCHER (F.). — Zungengrundschilddrüsen mit verschiede-
ner klinischer Symptomatologie.
Schweiz. med. Wschr., 1959, 89, 1234-1236.
- 225 — KURLAND (G.S.), HAMOLSKY (M.W.), FREEDBERG (A.S.). — Studies in
nonmyxedematous hypometabolism. I. The clinical syndrome and the
effects of triiodothyronine, alone or combined with thyroxine.
J. clin. Endocr., 1955, 15, 1354-1366.
- 226 — KYLE (L.H.), CANARY (J.J.), MEYER (R.J.), PAC (F.P.). — Comparison of
the metabolic effects of different thyroid preparation.
J. clin. Endocr., 1958, 18, 950-965.
- 227 — LAFON (R.), PAGES (P.), LABAUGE (R.), PAGES (A.). — Les dysthyroïdies
des traumatisés crâniens ; données cliniques et biologiques.
Rev. neurol. (Paris), 1955, 93, 805-816.
- 228 — LANG (K.). — Untersuchungen zum Calciumstoffwechsel bei der Hypo-
thyreose im Kindesalter.
Mschr. Kinderheilk., 1960, 108, 395-398.
- 229 — LANGANKE (E.). — Die kongenitale Hypothyreose und das Myxödem unter
Trijodthyroninbehandlung mit besonderer Berücksichtigung des E K Gs.
Münch. med. Wschr., 1957, 99, 554-555.
- 230 — LANGHANS (T.). — Anatomische Beiträge zur Kenntnis der Kretinen.
Virchows Arch. path. Anat., 1897, 149, 155-187.
- 231 — LANNELONGUE (O.M.). — Transplantation du corps thyroïde chez l'homme.
Bull. méd. (Paris), 1890, 4, 225 et 242.
- 232 — LANZ (O.). — Zur Schilddrüsenfrage.
Samml. klin. Vortr., Abt. Chir., 1894, 27, 29-62.
- 233 — LAWSON (D.). — On the prognosis of cretinism.
Arch. Dis. Child., 1955, 30, 75-82.
- 234 — LAWSON (J.D.). — The free Achilles reflex in hypothyroidism and hyper-
thyroidism.
New Engl. J. Med., 1958, 259, 761-764.
- 235 — LAWSON (R.S.). — Case of lingual thyroid with successful grafting after
operative removal.
Aust. N. Z. J. Surgery, 1957, 26, 241-243.
- 236 — LEBRETON, VAQUEZ. — Un cas de myxœdème infantile. Traitement thy-
roïdien. Modifications du sang.
Bull. Soc. Méd. Paris, 1895, 12, 22-29.
- 237 — LEIN (A.), MICHEL (R.), ROCHE (J.). — Sur la « forme active » des
hormones thyroïdiennes.
Rev. franç. Et. clin. biol., 1960, 5, 443-445.
- 238 — LELONG (M.), JOSEPH (R.). — L'avenir éloigné du myxœdémateux congé-
nital correctement traité.
Paris méd., 1948, 135, 18-24.
- 239 — LELONG (M.), JOSEPH (R.), CANLORBE (P.), BORNICHE (P.), SCHOL-
LER (R.), JEANNERET (O.). — Evaluation de la maturation osseuse.
Etude critique et présentation d'une méthode simplifiée.
Sem. Hôp. Paris, 1958, 34, 2475-2483.
- 240 — LELONG (M.), JOSEPH (R.), CANLORBE (P.), DELTOUR (G.), BORNI-
CHE (P.), SCHOLLER (R.). — Le traitement du myxœdème congénital
par la DL 3-5-3' triiodothyronine.
Sem. Hôp. Paris, 1956, 32, 1777-1780.
- 241 — LELONG (M.), JOSEPH (R.), CANLORBE (P.), SCHOLLER (R.). — Les
méthodes d'évaluation du développement osseux.
Sem. Hôp. Paris, 1955, 31, 1067-1073.
- 242 — LELONG (M.), JOSEPH (R.), CANLORBE (P.), SCHOLLER (R.). — Remar-
ques sur l'évolution des signes osseux du myxœdème traité.
Sem. Hôp. Paris, 1955, 31, 1073-1077.

- 243 — LELONG (M.), JOSEPH (R.), CANLORBE (P.), SCHOLLER (R.). — L'aspect cerclé des noyaux d'ossification chez l'enfant myxœdémateux. Sem. Hôp. Paris, 1955, **31**, 1077-1079.
- 244 — LEMAIRE (A.), LOEPER (A.), Mlle LOEPER (J.). — Etude du fer sérique dans certaines affections hépatiques et endocrines. Presse méd., 1949, **57**, 1117-1118.
- 245 — LENG-LEVY (J.), DAVID-CHAUSSE (J.), GIBAUD (H.), VITAL (C.), HUOT (D.). — Myxœdème congénital de l'adulte. Traitement thyroïdien, infarctus du myocarde. J. Méd. Bordeaux, 1960, **137**, 710-714.
- 246 — LEOPOLD-LEVI, ROTHSCCHILD (H. de). — La petite insuffisance thyroïdienne. Paris, Doin, 1913, 306 p.
- 247 — LEPRAT (J.). — Les anémies d'origine endocrinienne. Presse méd., 1957, **65**, 871-874, 892-895.
- 248 — LERMAN (J.). — The treatment of hypothyroidism. Méd. Clin. N. Amer., 1958, **42**, 1305-1318.
- 249 — LERMAN (J.). — Dissociation of response of triiodothyroacetic acid in myxedema ; comparison with response to thyroid substance. J. clin. Endocr., 1961, **21**, 1044-1053.
- 250 — LERMAN (J.), MEANS (J.H.). — Treatment of the anemia of myxœdema. Endocrinology, 1932, **16**, 533-540.
- 251 — LERMAN (J.), SALTER (W.T.). — The relief of myxedema with protein of extrathyroidal origin. Endocrinology, 1939, **25**, 712-720.
- 252 — LERMAN (J.), STEBBINS (H.D.). — The pituitary type of myxedema. J. Amer. med. Ass., 1942, **119**, 391-395.
- 253 — LESNE (E.), BRISKAS (S.B.), LARDÉ. — De la valeur de l'hypercholestérolémie chez les hypothyroïdiens. Bull. Soc. Péd. Paris, 1935, **33**, 60-62.
- 254 — LEWIS (A.). — A study of cretinism in London with special reference to mental development and problems of growth. Lancet, 1937, **1**, 1505, et **2**, 5.
- 255 — LOOSER (E.). — Ueber die Ossifikationsstörungen bei Kretinismus. Verh. dtsh. Ges. Path., 1929, **24**, 352-360.
- 256 — LOOSER (E.). — Die Kretinenhüfte. Schweiz. med. Wschr., 1929, **10**, 1258-1261.
- 257 — LOWREY (G.H.), ASTER (R.H.), CARR (E.A.), RAMON (G.), BIERWALTES (W.H.), SPAFFORD (N.R.). — Early diagnostic criteria of congenital hypothyroidism : a comprehensive study of forty-nine cretins. Amer. J. Dis. Child., 1958, **96**, 131-143.
- 258 — LOWREY (G.H.), BIERWALTES (W.H.), ASTER (R.A.), CARR (E.A. Jr.) — Early diagnosis and prognosis in congenital hypothyroidism. Postgrad med. J., 1960, **27**, 33-39.
- 259 — LUSTED (L.B.), PICKERING (D.E.). — The hypothyroid infant and child ; the role of roentgen evaluation in therapy. Radiology, 1956, **66**, 708-718.
- 260 — MAC CONAHEY (W.M.), OWEN (C.A.), KEATING (F.R.). — A clinical appraisal of radioiodine tests of thyroid function. J. clin. Endocr., 1956, **16**, 724-734.
- 261 — MC CULLAGH (E.P.), SCHAFFENBURG (C.A.). — Anterior pituitary insufficiency following skull fracture. J. clin. Endocr., 1953, **13**, 1283-1290.
- 262 — MC GAVACK (T.H.), RECKENDORF (H.K.). — Therapeutic activity of desiccated thyroid substance, sodium L-thyroxine and D-L, triiodothyronine ; a comparative study. Amer. J. Med., 1956, **20**, 774-777.

- 263 — MC GIRR (E.M.), HUTCHISON (J.H.) — The value of radioiodine (I 131) in juvenile myxedema due to ectopic thyroid tissue.
Arch. Dis. Child., 1954, **29**, 561-564.
- 264 — MC GIRR (E.M.), HUTCHISON (J.H.) — Dysgenesis of the thyroid gland as a cause of cretinism and juvenile myxedema.
J. clin. Endocr., 1955, **15**, 668-679.
- 265 — MACH (R.S.) — Hyper et hypothyroïdie méconnues.
Rev. méd. Suisse rom., 1958, **78**, 455-456.
- 266 — MAC KAY (E.M.), SHERILL (J.W.) — Influence of thyroidectomy on fat deposition in rat.
Endocrinology, 1941, **28**, 518.
- 267 — MACKENZIE (H.W.G.) — A case of myxœdema treated with great benefit by feeding with fresh thyroid glands.
Brit. med. J., 1892, **2**, 940.
- 268 — MACPHERSON (J.) — Notes on a case of myxœdema treated by thyroid grafting.
Edinb. med. J., 1891-2, **37**, 1021-1024.
- 269 — MAHAUX (J.) — Le rôle des réactions d'auto-immunité dans la pathogénie du goitre d'Hashimoto.
Rev. franç. Et. clin. biol. 1959, **4**, 885-887.
- 270 — MAHAUX (J.) — Maladie de Simmonds, thyroxino-résistance et traitement hypophysaire substitutif.
Schweiz. med. Wschr., 1943, **73**, 1327-1331.
- 271 — MAN (E.B.), CULOTTA (C.S.), SIEGFRIED (D.A.), STILSON (C.) — Serum precipitable iodines in recognition of cretinism and in control of thyroid medication.
J. Pediat., 1947, **31**, 154-160.
- 272 — MAN (E.B.), PICKERING (D.E.), WALKER (J.), COOKE (R.E.) — Butanol-extractable iodine in the serum of infants.
Pediatrics, 1952, **9**, 32-37.
- 273 — MARCHAND (H.) — Ueber einen Fall von sporadischem Kretinismus und Myxödem mit fast totaler Aplasie der Schilddrüse.
Münch. med. Wschr., 1906, **53**, 1440-1441.
- 274 — MARESCH (R.) — Congenitaler Defekt der Schilddrüse in 11-jährigen Mädchen mit vorhandenen Epithelkörperchen.
Z. Heilk. 1898, **19**, 249-268.
- 275 — MARFAN (A.) — Myxœdème congénital.
Bull. méd. (Paris), 1900, 401-402.
- 276 — MARFAN (A.) et GUINON (L.) — Cachexie pachydermique sans idiotie chez un enfant.
Bull. Soc. anat. Paris, 1893, **68**, 658-669.
- 277 — MARFAN (A.B.) — Clinique des maladies de la première enfance.
Paris, Masson, 1928, **2**, 530-552.
- 278 — MARTEL (A.) — Insuffisance thyroïdienne fruste.
Laval méd., 1941, **6**, 240-246.
- 279 — MARTIN (J.) — La cartographie thyroïdienne. Méthode cartographique et applications cliniques.
Nancy, impr. Soc. impression typog., 1958, 313 p.
(Thèse Méd., Nancy, 1956-1957).
- 280 — MARVEL (O.) — Congenital myxedema. A follow-up investigation of the somatic and mental development during treatment with thyreoidin.
Acta paediat. (Uppsala), 1939, **24**, 214-254.
- 281 — MAY (R.M.), MUGARD (H.) — Action de l'ingestion de poudre de thyroïde sur la multiplication cellulaire dans l'encéphale des têtards de *Rana Temporaria*.
Ann. Endocr. (Paris), 1955, **16**, 46-66.
- 282 — MEANS (J.H.), LERMAN (J.) — Symptomatology of myxedema : its relation to metabolic levels, time intervals and rations of thyroid.
Arch. intern. Med. 1935, **55**, 1-6.

- 283 — MEGEVAND (A.), MATHIEU (H.), ROYER (P.). — Anomalies squelettiques et troubles du métabolisme du calcium dans les insuffisances thyroïdiennes de l'enfant.
18^e Congrès des pédiatres de langue française (Rapport), Genève, 1961, 1, 205-248 et Bibl. paediat. (Basel), 1961, 75, 205-248.
- 284 — MICHEL (R.). — Données récentes sur la physiologie des hormones thyroïdiennes.
18^e Congrès des pédiatres de langue française (Rapport), Genève, 1961, 1, 1-43, et Bibl. paediat. (Basel), 1961, 75, 1-43.
- 285 — MONEY (J.). — Psychologic studies in hypothyroidism. Recommendations for case management.
Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago), 1956, 76, 296-309.
- 286 — MONTGOMERY (M.L.). — The lingual thyroid.
Portland (Oreg.), West. J. Surg., 1936, 66 p.
- 287 — MORGAGNI (G.B.). — Adversaria anatomica omnia.
Lugduni Batavorum apud Johanem Arnoldum Langerak, 1740-1741, in-4°, V, p. 66.
- 288 — MORRIS (D.). — Transient hypothyroidism in newborn infant.
Lancet, 1953, 1, 1284-1285.
- 289 — MORTON (J.H.). — Sodium liothyronine in metabolic insufficiency syndrome and associated disorders ; preliminary report.
J. Amer. med. Ass., 1957, 165, 124-129.
- 290 — MURRAY (G.R.). — Note on the treatment of myxœdema by hypodermic injections of an extract of the thyroid gland of a sheep.
Brit. med. J., 1891, 2, 796-797.
- 291 — MUSSIO-FOURNIER (J.C.). — Tradato de endocrinologia clinica.
Buenos-Aires, Kraft, 1950, 2, 746 p.
- 292 — NACHMANN (H.M.), CRAWFORD (V.), BIGGER (I.A.). — Radioactive iodine in the diagnosis of lingual thyroid.
J. Amer. med. Ass., 1949, 140, 1154-1156.
- 293 — NEEL (J.V.), CARR (E.A.), BEIERWALTES (W.H.), DAVIDSON (R.T.). — Genetic studies on the congenitally hypothyroid.
Pediatrics, 1961, 27, 269-285.
- 294 — NEIMANN (N.), KELLERSHOHN (C.), PIERSON (M.), MARTIN (J.). — Le rôle de l'ectopie thyroïdienne dans la genèse du myxœdème.
Arch. franç. Pédiat., 1958, 15, 315-342.
- 295 — NEIMANN (N.), KELLERSHOHN (C.), PIERSON (M.), MARTIN (J.). — Mise en évidence de l'ectopie thyroïdienne dans le myxœdème congénital par l'iode 131.
Rev. méd. Suisse rom., 1960, 80, 225-234.
- 296 — NEIMANN (N.), MICHEL (R.), PIERSON (M.), MARTIN (J.), GUERCI (O.), MERCENIER (R.). — Myxœdème familial avec goitre, trouble de l'hormonosynthèse.
Arch. franç. Pédiat., 1959, 16, 1023-1034.
- 297 — NEIMANN (N.), PIERSON (M.), GILGENKRANTZ (J.M.), BERTHIER (X.). — L'électrocardiogramme dans le myxœdème infantile. A propos de 30 observations.
Pédiatrie, 1961, 16, 795-807.
- 298 — NEIMANN (N.), PIERSON (M.), MARTIN (J.). — Hypothyroïdies par troubles du développement et lésions inflammatoires du corps thyroïde.
18^e Congrès des pédiatres de langue française, (Rapport), Genève, 1961, 1, 89-157, et Bibl. paediat. (Basel), 1961, 75, 89-157.
- 299 — NEIMAN (N.), PIERSON (M.), WAYOFF (M.), MARTIN (J.), BERTHIER (X.). — Le rôle de la dysgénésie thyroïdienne dans les hypothyroïdies tardives de l'enfant.
Arch. franç. Pédiat., 1961, 18, 213-222.
- 300 — NICOD (J.L.). — La thyroïde dans la période périnatale.
Schweiz. med. Wschr., 1961, 91, 626-630.

- 301 — NOORDEN (C. VON). — Der gegenwärtige Stand der Lehre von der Bedeutung der Schilddrüse. II: Zur Entwicklung der Myxödemfrage.
Münch. med. Wschr., 1887, **34**, 240-244.
- 302 — NORRIS (E.H.). — The morphogenesis of the follicle of the human thyroid gland.
Amer. J. Anat., 1916, **20**, 411-448.
- 303 — NORRIS (E.H.). — The early morphogenesis of the human thyroid gland.
Amer. J. Anat., 1918, **24**, 443-465.
- 304 — NORRIS (E.H.). — The parathyroid glands and the lateral thyroid in man, their morphology histogenesis, topographie, anatomy and prenatal growth.
Contr. Embryol., Carneg. Instn., 1937, **159**, 247-266.
- 305 — NOYES (W-B.). — Sporadic cretinism.
Arch. Pediat., 1900, **17**, 596-598.
- 306 — NYIRI (G.). — L'anémie chez les myxœdémateux.
Paris, impr. Vigne, 1935, 59 p.
(Thèse Méd. Paris, 1935).
- 307 — OLMER (J.), ERLANDE (G.), ABIGNOLI (E.). — Anémie par insuffisance thyroïdienne et anémie avec insuffisance thyroïdienne.
Presse méd., 1957, **65**, 887-888.
- 308 — ORD (W.). — Clinical lecture on myxœdema.
Brit. med. J. 1878, **1**, 671-672.
- 309 — ORD (W.). — Conclusions of the myxœdema Committee.
Brit. med. J., 1888, **1**, 1162-1163.
abstract : Lancet, 1888, **1**, 1078.
- 310 — ORD (W.). — Some cases of sporadic cretinism treated by the administration of thyroid extract,
Lancet, 1893, **2**, 1113-1116.
- 311 — PANOS (T.C.). — The early diagnosis of congenital hypothyroidism.
J. Ark. med. Soc., 1958, **55**, 39-40.
- 312 — PARKER (W.R.). — A discussion on sporadic cretinism in this country and its treatment.
Brit. med. J., 1896, **2**, 615-616.
- 313 — PETERSON (R.R.), JOUNG (W.C.). — The problem of placental permeability for thyrotrophin, propylthiouracil and thyroxine in the guinea pig.
Endocrinology, 1952, **50**, 218-225.
- 314 — PEUCKER (H.). — Ueber einen neuen Fall von congenit. Defecte der Schilddrüse mit vorhandenen « Epithelkörperchen ».
Z. Heilk., 1899, **20**, 341-355.
- 315 — PICKERING (D.E.), KONTAXIS (N.E.), BENSON (R.C.), MEECHAN (R.J.). — Thyroid function in the perinatal period.
Amer. J. Dis. Child., 1958, **95**, 616-621.
- 316 — PICKERING (D.E.), MILLER (E.R.). — Thyrotropic hormone in infants and children, differentiation between primary and hypopituitary hypothyroidism.
Am. J. Dis. Child., 1953, **85**, 135-140.
- 317 — PINELES (F.). — Ueber Thyreoaplasie und infantiles Myxödem.
Wien. klin. Wschr., 1902, **43**, 1129-1136.
- 318 — PINELES (F.). — Klinische und experimentelle Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse und der Epithelkörperchen.
Mitt. Grenzgeb. Med. Chir., 1904-1905, **14**, 120-156.
- 319 — PITT-RIVERS (R.), TATA (J.R.). — The thyroid hormones.
Pergamon Press., 1961, 247 p.
- 320 — PLAMONDON (C.). — La thérapeutique de quelques troubles de la glande thyroïde.
Laval. méd., 1959, **28**, 614-626.
- 321 — QUERIDO (A.), STANBURY (J.B.). — The response of the thyroid gland to thyrotropic hormone as an aid in the differential diagnosis of primary and secondary hypothyroidism.
J. clin. Endocr., 1950, **10**, 1192-1201.

- 322 — QUERVAIN (F. DE). — Zur Frage der infantilen Myxœdems und des dys-
topischen Hypothyreoidismus.
Endokrinologie, 1928, **1**, 22-31.
- 323 — RADWIN (L.S.), MICHELSON (J.P.), BERMAN (A.B.), KRAMER (B.). —
End results in treatment of congenital hypothyroidism ; follow up study
of physical mental and behavioral development.
Amer. J. Dis. Child., 1949, **78**, 821-843.
- 324 — REILLY (W.A.). — Hypothyroidism in childhood. Its genesis.
J. Amer. med. Ass., 1951, **146**, 234-236.
- 325 — REILLY (W.A.), SMYTH (F.S.). — Cretinoid epiphysal dysgenesis.
J. Pediat., 1937, **11**, 786-796.
- 326 — REISS (M.), HAIGH (C.P.). — Discussion on hypothyroidism. Various
forms of hypothyroidism in mental disorder.
Proc. roy. Soc. Med., 1954, **47**, 889-893.
- 327 — REMY-NERIS (G.). — Le tractus thyroïdologique ; embryologie topographique,
pathologie chirurgicale.
Paris, Doin, 1929, 170 p.
- 328 — REVERDIN (J.L.). — Accidents consécutifs à l'ablation totale du goitre.
Rev. méd. Suisse, rom., 1882, **2**, 539-540.
- 329 — RIBIER (J.). — Contribution à l'étude des nanismes par hypothyroïdie
fruste. 107 p. dactylogr.
(Thèse Méd., Paris, 1956).
- 330 — RISER, GAYRAL. — La forme myxœdémateuse du crâniopharyngiome.
Ann. Endocr. 1946, **7**, 102-106.
- 331 — ROCHE (J.), LISSITZKY (S.), MICHEL (R.). — Sur la triiodothyronine,
produit intermédiaire de la transformation de la diiodothyronine en thy-
roxine.
C.R. Acad. Sci., 1952, **234**, 997-998.
- 332 — ROHDE (C.). — Rudimentäre Entwicklung der linken bei Kropf der rechten
Schilddrüsenhälfte.
Klin. Wschr., 1922, **2**, 1738-1740.
- 333 — ROITT (I.M.), DONIACH (D.). — Human autoimmune thyroiditis ; sero-
logical studies.
Lancet, 1958, **2**, 1027-1033.
- 334 — ROITT (I.M.), DONIACH (D.). — Thyroid autoimmunity.
Brit. med. J., 1960, **16**, 152-158.
- 335 — ROLLESTON (H.). — Prognosis in cretinism.
Lancet, 1934, **2**, 372.
- 336 — ROSENTHAL (W.). — Zungenstruma.
Zbl. Chir., 1949, **74**, 338-341.
- 337 — ROYER (P.). — La dysgénésie métaphysaire et la périostose localisée au
cours de l'hypothyroïdie.
Sem. Hôp. Paris, 1961, **37**, 917-920.
- 338 — ROYER (P.), LESTRADET (H.), HABIB (R.). — Les hypercalcémies et les
néphrocalcinoses au cours du myxœdème congénital.
Arch. franç. Pédiat., 1958, **15**, 896-919.
- 339 — ROYER (P.), MEGEVAND (A.). — Les anomalies squelettiques du myxœ-
dème congénital et leur valeur diagnostique.
Arch. franç. Pédiat., 1954, **11**, 125-140.
- 340 — RUESSOW (A.). — Ein Fall von Myxödem bei einem 2 1/2 jährigen Mädchen.
Jb. Kinderheilk., 1901, **3**, 335-340.
- 341 — SAINTON (P.), RATHERY (F.). — Myxœdème et tumeur de l'hypophyse.
Contribution à l'étude des insuffisances pluriglandulaires.
Bull. Soc. Méd., Paris, 1908, **25**, 647-652.
- 342 — SANCHEZ-MARTIN (J.A.), MERCHANT (A.), LINAZASORO (J.M.). —
Cuatro casos de hipotiroidismos infantiles con nodulos sublinguales
como unico resto de tiroides funcional.
Rev. clin. esp., 1961, **82**, 161-167.
- 343 — SAXEN (L.). — On the foetal thyroid.
Ann. Chir. Gynaec. Fenn., 1958, **47**, supp. 81, 185-200.

- 344 — SCHACHTER (M.). — Athyroïdie congénitale et retard staturo-pondéral chez un enfant né à la suite d'une gestation prolongée.
Rev. méd. Liège, 1949, **4**, 691-693.
- 345 — SCHERMANN (J.), PEREIRA (A.A.), RODRIGUES (J.). — Alterações vertebrais no mixedema congenito ; apresentação de 4 observações.
J. Pediat. (Rio de J.), 1955, **20**, 557-585.
- 346 — SCHIFF (M.). — Résumé d'une nouvelle série d'expériences sur les effets de l'ablation des corps thyroïdes.
Rev. méd. Suisse rom., 1884, **4**, 425-445.
- 347 — SCHILDER (P.). — Ueber Missbildungen der Schilddrüse.
Virchows Arch. path. Anat., 1911, **203**, 246-282.
- 348 — SCHULTZ (A.L.), SANDHAUS (S.), DEMOREST (H.L.), ZIEVE (L.). — Clinical value of the plasma butanol-extractable (thyroxine) I 131 in the diagnosis of hyperthyroidism and myxedema,
J. clin. Endocr., 1954, **14**, 1062-1068.
- 349 — SGALITZER (K.E.). — Contribution to the study of morphogenesis of the thyroid gland.
J. Anat. (Lond.), 1941, **75**, 389-405.
- 350 — SHARPE (J.C.). — Anemia of myxedema : its classification and treatment.
Amer. J. med. Sci., 1937, **194**, 382-392.
- 351 — SHELIN (G.E.), MOORE (M.C.), KAPPAS (A.), CLARK (D.E.). — Correlation between the serum protein-bound iodine and the radioiodine conversion ratio in various thyroid states.
J. clin. Endocr., 1951, **11**, 91-97.
- 352 — SHELTON (E.K.). — Hypothyroidism in childhood.
J. Amer. med. Ass., 1941, **117**, 1948-1950.
- 353 — SHIELDS (E.). — A case of cretinism following an attack of acute thyroiditis.
N.Y. med. J., 1898, **68**, 476.
- 354 — SICHER (K.). — Lingual thyroid.
Brit. med. J. 1953, **2**, 186-188.
- 355 — SILBERBERG (M.). — Influence of extract of anterior pituitary on auto-transplanted and homotransplanted thyroid.
Arch. Path. (Chicago), 1934, **17**, 381-390.
- 356 — SILVERMAN (S.H.), WILKINS (L.). — Radioiodine uptake in the study of different types of hypothyroidism in childhood.
Pediatrics, 1953, **12**, 288-299.
- 357 — SMITH (D.W.), BLIZZARD (R.M.), WILKINS (L.). — The mental prognosis in hypothyroidism of infancy and childhood.
Pediatrics, 1957, **19**, 1011-1022.
- 358 — SPINELLI (J.P.). — A propos de quelques nouveaux cas d'accidents coronariens chez des myxœdémateux au cours de l'opothérapie thyroïdienne.
Paris, impr. Taib., 1957, 73 p.
(Thèse Méd. Paris, 1957).
- 359 — STANBURY (J.B.), QUERIDO (A.). — Genetic and environmental factors in cretinism ; classification.
J. clin. Endocr., 1956, **16**, 1522-1532.
- 360 — STERLING (J.A.), GOLDSMITH (R.). — Total transplant of thyroid gland using vascular anastomoses.
Surgery, 1954, **35**, 624-628.
- 361 — STERLING (J.A.), GOLDSMITH (R.). — Status of patient following homologous transplantation of thyroid and parathyroid gland.
J.A. Einstein med. Cent., 1956, **4**, 133-135.
- 362 — STRECKEISEN (A. VON). — Beiträge zur Morphologie der Schilddrüse.
Virchows Arch. path. Anat., 1886, **103**, 131-186, 215-243.
- 363 — SUTHERLAND (J.M.), ESSELBORN (V.M.), BURKET (R.L.), SKILLMAN (T.B.), BENSON (J.T.). — Familial non-goitrous cretinism apparently due to maternal antithyroid antibody : report of a family.
New Engl. J. Med., 1960, **263**, 336-341.

- 364 — SVENDSEN (H.M.). — Den mentale prognose ved kongenitt hypothyreose. Nord. Med., 1961, **65**, 207-211.
- 365 — SWAN (H.), HARPER (F.), CHRISTENSEN (S.P.). — Autotransplantation of thyroid tissue in the treatment of lingual thyroid. Surgery, 1952, **32**, 293-298.
- 366 — SWAN (H.), JENKINS (D.), MAC GREGOR (C.). — Autotransplantation of lingual thyroid. Arch. Surg. (Chicago), 1958, **76**, 458-464.
- 367 — SWOBODA (W.). — Typische Ossifikationsstörung der Wirbelsäule beim angeborenen Myxödem. Helv. paediat. Acta, 1955, **10**, 462-469.
- 368 — SWOBODA (W.). — Das Skelett des Kindes. Entwicklung, Bildungsfehler und Erkrankungen. Stuttgart, Thieme, 1956, 184 p.
- 369 — SWOBODA (W.), WOLF (H.G.). — Besonderheiten des icterus neonatorum bei Kindern mit angeborenem Schilddrüsenmangel. Mschr. Kinderheilk., 1956, **104**, 152-153.
- 370 — SZILAGYI (D.E.), BARETTE (J.L.), LINGABAUGH (E.R.), PREUSS (L.E.). — A radioiodine tracer study of the fate of human thyroid autotransplants. J. clin. Endocr., 1953, **13**, 1347-1357.
- 371 — TALBOT (F.B.). — Basal metabolism standards for children. Am. J. Dis. Child., 1938, **55**, 455-459.
- 372 — TALBOT (N.B.), BUTLER (A.M.), SALTZMAN (A.H.), RODRIGUEZ (P.M.). — The colorimetric estimation of protein-bound serum iodine. J. biol. Chem., 1944, **153**, 479-488.
- 373 — THODE (H.G.), JAIMET (C.H.), KIRKWOOD (S.). — Studies and diagnostic tests of salivary gland and thyroid gland function with radioiodine. New. Engl. J. Med., 1954, **251**, 129-134.
- 374 — TIMMONS (J.R.), TIMMONS (J.M.). — Lingual thyroid : the use of radioactive iodine in diagnosis. Ann. Surg., 1951, **133**, 90-94.
- 375 — TITTLE (C.R.). — Effects of 3-5-3' L-triiodothyronine in patients with metabolic insufficiency ; preliminary report. J. Amer. med. Ass., 1956, **162**, 271-274.
- 376 — TOPPER (A.). — Mental achievement of congenitally hypothyroid children. Follow-up study of 20 cases. Amer. J. Dis. Child., 1951, **81**, 233-249.
- 377 — TRUNNELL (J.B.), BRAYER (F.T.). — Factors governing the development of the chick embryo thyroid. Determination of the time at which I 131 collection begins. J. clin. Endocr., 1955, **15**, 107-117.
- 378 — TRUNELL (J.B.), WABE (P.). — Factors governing the development of the chick embryo thyroid. J. clin. Endocr., 1955, **15**, 107-177.
- 379 — TURPIN (R.), CRUVEILLER (J.), GORIN (R.), ROUX (C.). — Etude au 4^e mois de la vie d'un cas de myxœdème congénital. Sem. Hôp. Paris, 1961, **37**, 2144-2150.
- 380 — TUSQUES (J.). — Recherches expérimentales sur le rôle de la thyroïde dans le développement du système nerveux. Biol. méd., 1956, **4**, 395-413.
- 381 — UZAN (R.). — Le myxœdème congénital. Lyon, impr. Bosc, 1955, 227 p. (Thèse Méd. Lyon, 1954-1955).
- 382 — UZAN (R.). — Le myxœdème congénital. Recherches étiologiques, cliniques et biologiques. Lyon. méd., 1956, **195**, 157-164.
- 383 — VANDENDORP (F.), DU BOIS (R.), LOCQUET (G.). — Squelette et myxœdème congénital. J. Radiol. Electrol., 1959, **40**, 787-794.

- 384 — VAN MIDDLESWORTH (L.). — Radioactive iodine uptake of normal newborn infants.
Amer. J. Dis. Child., 1954, **88**, 439-442.
- 385 — VANNOTTI (A.). — Etude de la fonction thyroïdienne avec l'iode radioactif.
Bâle, Schwabe, 1957, 203 p.
- 386 — VAN WYK (J.J.), ARNOLD (M.B.). — Early recognition of cretinism.
Pediatrics, 1960, **26**, 732-734.
- 387 — VAN WYK (J.J.), GRUMBACH (M.M.). — Syndrome of precocious men-
truation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism : an example of
hormonal overlap in pituitary feedback.
J. Pediat., 1960, **57**, 416-435.
- 388 — VERNEUIL (F.). — Recherches anatomiques pour servir à l'histoire des
kystes de la partie supérieure et médiane du cou.
Arch. gén. Méd., 1853, **1**, 185-193, 450-468.
- 389 — VILLARET (M.), JUSTIN-BESANÇON (L.), ROYER (P.). — L'anémie des
myxoédémateux.
Sem. Hôp. Paris, 1945, **21**, 1435-1440.
- 390 — VOGELIUS (H.). — Basal metabolism of girls and the use of metabolic
standards.
Kobenhavn, Busck, 1945, 160 p. et Acta med. scand., 1945, suppl. **165**,
1-160.
- 391 — WALLACH (E.E.), LUBASH (G.D.), COHEN (B.D.), RUBIN (A.L.). —
Cardiac disease and hypothyroidism complications induced by initial
thyroid therapy.
J. Amer. med. Ass., 1958, **167**, 1921-1925.
- 392 — WAPSHAW (H.). — Lingual thyroid. Report of case with unusual histology.
Brit. J. Surg., 1942, **30**, 160-165.
- 393 — WECHSLER (D.). — Wechsler intelligence scale for children.
New-York, The Psychol. Corporation, 1949, 114 p.
- 394 — WEGELIN (C.). — Drüsen mit innerer Sekretion.
in HENKE (F.), LUBARSCH (O.). Handbuch der Speziellen patholo-
gischen Anatomie und Histologie.
Berlin, Springer, 1926, **8**, 38-47, 333-337.
- 395 — WELLER (G.). — Development of the thyroid, parathyroid and thymus
glands in man.
Contr. Embryol. Carneg. Instn., 1933, **24**, 95-141.
- 396 — WELLER (G.L.). — Incomplete embryological development of the thyroid
gland as a factor in congenital and infantile myxedema.
Tr. 3rd. Internat. Goiter Conf. and Amer. Ass. Study Goiter, 1938, p. 110.
- 397 — WENGLOWSKI (R.). — Zur Frage von der Entstehung der mittleren Hals-
fistel.
Z. chir., 1908, **35**, 289-291.
- 398 — WERNER (S.C.). — The thyroid.
New-York, Hoeber-Harper, 1955, 789 p.
- 399 — WIELAND (E.). — Die Atiologie der infantilen Hypothyreose.
In HIRSCH (M.). — Handbuch der inneren Sekretion, 1921-1932, **3**, 134-
148, 153-165.
- 400 — WIELAND (E.). — Pathologie der Schilddrüse.
In PFAUNDLER-SCHLOSSMANN, Handbuch der Kinderheilkunde, Berlin,
Vogel, 1931, **1**, 978-1036.
- 401 — WILKINS (L.). — Epiphysal dysgenesis associated with hypothyroidism.
Amer. J. Dis. Child., 1941, **61**, 13-14.
- 402 — WILKINS (L.). — The diagnosis and treatment of endocrine disorders in
childhood and adolescence.
2d ed. Springfield, Thomas, 1957, 526 p.
- 403 — WILKINS (L.), FLEISCHMANN (W.), BLOCK (W.). — Hypothyroidism in
childhood. I. The basal metabolic rate, serum cholesterol and urinary
creatinine before treatment.
J. clin. Endocr., 1941, **1**, 3-14.

- 404 — WILKINS (L.), FLEISCHMANN (W.), BLOCK (W.). — Hypothyroidism in childhood. II. Sensitivity to thyroid medication as measured by the serum cholesterol and the creatine excretion.
J. clin. Endocr., 1941, **1**, 14-23.
- 405 — WILKINS (L.), FLEISCHMANN (W.). — Hypothyroidism in childhood. III. The effect of withdrawal of thyroid therapy upon the serum cholesterol. Relationship of cholesterol, basal metabolic rate, weight and clinical symptoms.
J. clin. Endocr., 1941, **1**, 91-97.
- 406 — WILKINS (L.), FLEISCHMANN (W.). — Hypothyroidism in childhood. IV. The creatine and cholesterol response to thyrotropic hormone.
J. clin. Endocr., 1941, **1**, 98-108.
- 407 — WILKINS (L.), FLEISCHMANN (W.). — Diagnosis of hypothyroidism in childhood.
J. Amer. med. Ass., 1941, **116**, 2459-2465.
- 408 — WILLIAMS (B.H.), CRAMM (C.J.). — Hypothyroidism in early childhood.
Med. Clin. N. Amer., Cleveland No, 1955, 1135-1142.
- 409 — WILLOT (G.). — Les résultats éloignés de l'opothérapie thyroïdienne dans le myxœdème infantile précoce.
Paris, impr. Degrange, 1937, 220 p.
(Thèse Méd., Paris, 1937).
- 410 — YAMAZAKI (E.), NOGUCHI (A.), SLINGERLAND (D.W.). — The development of hormonal biosynthesis in human fetal thyroids.
J. clin. Endocr., 1959, **19**, 1437-1439.
- 411 — ZUCKERKANDL (E.). — Ueber eine bisher noch nicht beschriebene Drüse in der Regio suprahyoidea.
Stuttgart, Enke, 1879, 31 p.
- 412 — ZUCKERMANN (H.). — Ueber Schilddrüsenaplasie.
Frankfurt. Z. Path., 1913, **14**, 126-142.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	1
PREMIÈRE PARTIE : ÉTIOLOGIE DU MYXŒDÈME INFANTILE	5
I — EMBRYOLOGIE DU TRACTUS THYROIDIEN	7
A — Ebauche médiane	7
B — Ebauches latérales	8
C — Tractus thyroïdienne	9
D — Variations et anomalies morphologiques du tractus thyroïdien	11
1) Formations thyroïdiennes accessoires	11
a) groupe supérieur	11
b) groupe inférieur	12
c) thyroïdes aberrantes	12
2) Ectopies thyroïdiennes	12
3) Résidus thyroïdiens latéraux	12
II — ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES DYSGÉNÉSIES THYROIDIENNES	13
1) Présence à la base de la langue de tissu embryonnaire sans tissu glandulaire	13
2) Goitre lingual : tumeur thyroïdienne linguale hyperplasique	13
3) Petite tumeur linguale renfermant du tissu thyroïdien et des résidus indifférenciés du tractus thyroïdienne	13
III — EXPLORATION THYROIDIENNE PAR L'IODE RADIO-ACTIF	15
A — Généralités	15
B — Résultats	16
1) Absence de tissu fixant	16
2) Tissu fixant en position ectopique	16
3) Tissu fixant en position normale	17
a) hypothyroïdie liée à une insuffisance de la stimulation hypophysaire	17
b) hypothyroïdie avec fixation faible	17
c) hypothyroïdie avec fixation forte	18
IV — SYNTHÈSE	19
A — Dysgénésie thyroïdienne	19
1) Ectopie	19
2) Hypothyroïdie avec absence de tissu thyroïdien	21
Répartition par sexe	22
B — Hypothyroïdie avec glande en place	23
1) Hypothyroïdie secondaire à une insuffisance hypophysaire	23
2) Hypothyroïdie avec fixation faible	23
a) Thyroïdites infectieuses	23
b) Agression par auto-anticorps	23
3) Hypothyroïdie avec fixation forte	25
a) Trouble de l'hormonogénèse	25
b) Défaut d'utilisation périphérique de l'hormone thyroïdienne	25

	Pages
DEUXIÈME PARTIE : ÉTUDE DU MYXŒDÈME EN FONCTION DE L'ÉTIOLOGIE	29
MATÉRIEL ET MÉTHODE	29
CHAPITRE I : ANTÉCÉDENTS	31
I — Antécédents familiaux thyroïdiens	31
II — Antécédents familiaux non thyroïdiens	33
1) Antécédents non thyroïdiens chez les ascendants et les collatéraux	33
2) Maladies et traitements suivis par la mère durant la grossesse	34
III — Antécédents personnels	34
1) Date du terme	34
2) Poids de naissance	35
3) Circonstances de l'accouchement	35
4) Ictère néonatal	36
CHAPITRE II : ÉTUDE CLINIQUE	38
Préliminaires	38
1) Rappel de la physiologie de la thyroïde fœtale	38
2) Stigmates du déficit thyroïdien de la période antenatale	39
a) Retard de la maturation osseuse	39
b) Troubles du développement cérébral	39
I — Début	40
1) Date d'apparition des premiers symptômes	40
a) Hypothyroïdie précocissime apparue avant 3 mois	42
b) Hypothyroïdie précoce débutant de 3 mois à 2 ans	44
c) Hypothyroïdie tardive débutant après 2 ans	45
2) Analyse des premiers symptômes	49
3) Mode de constitution de l'hypothyroïdie	50
a) Hypothyroïdie à révélation rapide	50
b) Catégorie intermédiaire	50
c) Hypothyroïdie à révélation lente	51
II — Etat	53
1) Hypothyroïdie sévère	55
a) Avant tout traitement en cas d'hypothyroïdie précoce	55
b) L'absence de traitement a permis à une hypothyroïdie d'abord fruste d'aboutir au grand myxœdème	57
2) Hypothyroïdie modérée	57
3) Hypothyroïdie fruste	70
a) Retard staturo-pondéral isolé	59
b) Retard psycho-moteur ou mental isolé	59
c) Retard staturo-pondéral associé à un retard psycho-moteur	61
d) Autres formes d'hypothyroïdie fruste	61
CHAPITRE III : CRITÈRES RADIOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES DU DIAGNOSTIC	65
I — Radiologie	65
1) Maturation osseuse	65
2) Dysgénésie épiphysaire	66
II — BIOLOGIE	68
1) Anémie	68
2) Elévation de la cholestérolémie	70
a) en dessous d'un an	70
b) au dessus d'un an	70
3) Abaissement du métabolisme basal	71

	Pages
III — MÉTABOLISME DE L'IODE	73
1) Définitions	73
2) Résultats	74
1) Taux maximum de fixation de l'iode 131	74
2) Courbe de fixation	77
3) Période biologique de l'iode	81
4) Radio-iodémie protidique (PBI 131) et index de conversion	83
IV — CARTOGRAPHIE THYROIDIENNE	87
1) Localisation topographique	87
2) Estimation du volume thyroïdien	90
CHAPITRE IV : TRAITEMENT	92
I — Moyens thérapeutiques	92
1) Opothérapie substitutive	92
a) Extrait thyroïdien	92
b) Thyroxine	93
c) Protéines iodées et triiodothyronine	93
Accidents et incidents de l'opothérapie thyroïdienne	95
2) Stimulation par la thyroestimuline hypophysaire	95
3) Transplantation thyroïdienne	95
4) Greffe thyroïdienne	96
II — Indications	97
1) Hypothyroïdie par dysgénésie	97
2) Hypothyroïdie avec glande en place	100
3) Hypothyroïdie d'origine hypophysaire	100
III — Effets du traitement	101
1) Maturation osseuse	101
2) Croissance staturale	101
3) Développement psycho-moteur	101
IV — Durée du traitement	104
CHAPITRE V : PRONOSTIC	105
I — Résultats d'ensemble	106
1) Bilan somatique	106
a) Croissance staturale	106
b) Croissance pondérale	107
c) Maturation osseuse	108
2) Bilan psycho-moteur ou mental	109
II — Eléments du pronostic mental	112
1) Rôle du traitement	113
2) Rôle de la précocité de l'hypothyroïdie	114
3) Rôle de la gravité initiale de l'hypothyroïdie	115
4) Rôle de l'étiologie	117
1) Hypothyroïdie par dysgénésie	118
a) Absence de tissu fixant	118
b) Ectopie	118
1) Taux maximum de fixation de l'iode 131	118
2) Index thyroïdien	119

	Pages
2) Hypothyroïdie avec glande en place	119
3) Hypothyroïdie hypophysaire	121
III — Conclusions sur l'avenir mental des myxœdémateux ..	122
1) Encéphalopathie et hypothyroïdie, anomalies associées	122
2) Encéphalopathie, cause de l'hypothyroïdie	123
a) Il existe une dysgénésie	123
b) La glande thyroïde est en place	123
3) Insuffisance thyroïdienne, cause de l'encéphalopathie	124
CONCLUSIONS GÉNÉRALES	126
BIBLIOGRAPHIE	129

Vu
Nancy, le 26 mars 1962
Le Président de Thèse,
N. NEIMANN.

Vu et approuvé
Nancy, le 27 mars 1962
Le Doyen,
A. BEAU.

Vu et permis d'imprimer
Nancy, le 28 mars 1962
Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université,
P. IMBS.

